MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSUPREFACT® DEPOT 2 mois

Implant d'acétate de buséréline
6,3 mg de base de buséréline

et

PrSUPREFACT® DEPOT 3 mois

Implant d'acétate de buséréline
9,45 mg de base de buséréline

Analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (LH-RH)

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
10 août 2015

N° de contrôle de la préparation : 184240

Version s-a 5.0 datée du 10 août 2015

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSUPREFACT® DEPOT 2 mois

Implant d'acétate de buséréline
6,3 mg de base de buséréline

et

PrSUPREFACT® DEPOT 3 mois

Implant d'acétate de buséréline
9,45 mg de base de buséréline

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (LH-RH)

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acétate de buséréline est un analogue polypeptidique synthétique de l'hormone naturelle de libération de la gonadotrophine (GnRH/ LH-RH), aussi appelée gonadolibérine ou lutéolibérine. La substitution de la glycine en position 6 par la D-sérine et celle du glycinamide en position 10 par l'éthylamide donnent un composé nonapeptidique dont l'effet LH-RH est grandement accru. Les effets de la buséréline sur la sécrétion des hormones folliculostimulante (FSH) et lutéinisante (LH) sont 20 à 170 fois supérieurs à ceux de la LH-RH naturelle. La durée d'action de la buséréline est aussi plus longue que celle de la LH-RH naturelle.

Les études réalisées chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé ont permis de démontrer que l'augmentation des taux plasmatiques de LH et de FSH persistait pendant au moins 7 heures pour revenir aux valeurs initiales en 24 heures environ.

L'administration de doses pharmacologiques importantes de buséréline (de 50 à 500 µg s.c./jour ou 300 à 1200 µg i.n./jour) pendant des périodes excédant 1 à 3 mois a été associée à une inhibition clinique de la libération des gonadotrophines et à une réduction subséquente des taux sériques de testostérone ou d'œstradiol jusqu'à des taux équivalant à ceux d'une castration.

L'administration prolongée de telles doses de buséréline entraîne une inhibition prolongée de la production des gonadotrophines, une suppression de la stéroïdogenèse ovarienne et testiculaire, et finalement une diminution des taux plasmatiques de gonadotrophines et de stéroïdes gonadiques. Ces effets sont à la base de l'utilisation de la buséréline pour le traitement palliatif du cancer hormonodépendant de la prostate en phase métastatique.

Dans les études de pharmacologie clinique sur SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline équivalant à 6,3 mg de base de buséréline), on a pu reproduire les mêmes courbes de concentration en fonction du temps pour la libération de la buséréline à partir de l'implant, et celles-ci étaient similaires à celles obtenues dans les études précliniques. La vitesse de libération maximale obtenue le premier jour a été suivie d'une phase plateau étendue qui a duré 8 semaines. Après cette période, on a constaté une accélération de la biodégradation du matériel de l'implant, la demi-vie terminale de libération se situant alors entre 20 et 30 jours. Dans les études portant sur l'administration d'une dose unique chez des volontaires sains et chez des hommes présentant une hypertrophie bénigne de la prostate, on a obtenu une vitesse de libération thérapeutique pendant 8 semaines (correspondant à l'intervalle posologique); une vitesse de libération thérapeutique minimale de 4,95 µg/jour après 8 semaines a été tout à fait efficace pour maintenir les taux de testostérone dans l'éventail correspondant à une castration chirurgicale grâce à une libération prolongée de la buséréline. À la fin de l'intervalle posologique, la fraction moyenne de la dose de buséréline libérée par les implants, telle que déterminée par l'excrétion urinaire, était de 84 % (chez les sujets sains) et de 92 % (chez ceux présentant une hypertrophie bénigne de la prostate). L'administration de l'implant en traitement chronique à intervalles de 2 mois assure donc une suppression continue de la sécrétion de testostérone, et ne produit pas d'accumulation de buséréline à la suite de son administration répétée.

Le profil de libération de SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d'acétate de buséréline équivalant à 9,45 mg de base de buséréline) est également biphasique; la phase de libération initiale (T_{max} < 1 jour) est suivie d'une phase de libération lente et constante qui dure plus longtemps que l'intervalle posologique de 3 mois. On a également constaté une légère augmentation des taux sériques de buséréline entre la 12e et la 16e semaine. À la 16e semaine, les taux sériques médians de buséréline étaient hautement supérieurs à celui de la limite de détection (0,05 ng/mL), indiquant une réserve de libération considérable, et les taux de testostérone se situaient dans l'éventail correspondant à une castration chirurgicale. Seize semaines après l'administration d'une dose unique de SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d'acétate de buséréline équivalant à 9,45 mg de base de buséréline), l'excrétion urinaire de buséréline s'est chiffrée entre 2 et 31 µg/g de créatinine (le seuil estimé pour la suppression de la sécrétion de testostérone est de 1 µg/g de créatinine). Ces résultats indiquent que les caractéristiques de libération de la buséréline par l'implant assurent l'obtention de taux thérapeutiques efficaces de buséréline dans la circulation générale pendant au moins les 3 semaines suivant la fin de l'intervalle posologique proposé (3 mois).

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois sont indiqués pour le traitement palliatif du cancer hormonodépendant de la prostate à un stade avancé (stade D).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de SUPREFACT DEPOT 2 mois et de SUPREFACT DEPOT 3 mois est contre-indiqué chez les malades qui présentent une hypersensibilité connue à la buséréline, ou à tout autre agent entrant dans sa composition (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES), chez ceux qui sont atteints d'un cancer non hormonodépendant et chez ceux qui ont subi une orchidectomie (on ne doit pas s'attendre chez ces patients à une baisse plus marquée du taux de testostérone à la suite d'un traitement par la buséréline).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois doivent être prescrits par un médecin qualifié, rompu à l'emploi de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les effets indésirables suivants sont significatifs du point de vue clinique :

- Augmentation passagère du taux de testostérone chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate (voir la section Généralités ci-dessous, ainsi que les sections PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES); ET
- ostéoporose (voir la section PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE

Généralités

Des cas d'exacerbation passagère des signes et symptômes de la maladie en début de traitement ont déjà été associés à l'administration des agonistes de la LH-RH (voir PRÉCAUTIONS). Le début du traitement est associé à une augmentation passagère des hormones sexuelles mâles. Chez quelques malades, cette hausse peut s'accompagner d'une détérioration passagère des signes et symptômes de la maladie tels que des douleurs osseuses, des signes et symptômes urinaires (survenant

généralement chez les malades présentant des antécédents d'uropathie obstructive) ou de la faiblesse musculaire dans les jambes. À l'occasion, cette détérioration clinique peut nécessiter l'arrêt du traitement ou une intervention chirurgicale.

La plupart des études cliniques démontrant l'efficacité de SUPREFACT (acétate de buséréline pour administration par injection et par voie nasale) ont été effectuées sans traitement antiandrogène concomitant pendant les premières semaines de la thérapeutique. Toutefois, lors les études cliniques réalisées sur SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline) et SUPREFACT DEPOT 3 mois, les sujets ont reçu en même temps un traitement antiandrogène pendant une durée de 5 semaines; ce traitement était amorcé 7 jours avant celui de la buséréline.

Malades présentant des métastases vertébrales :

Étant donné la possibilité d'une exacerbation passagère des lésions en début de traitement et donc de compression secondaire de la moelle épinière, les malades qui présentent des métastases vertébrales devraient faire l'objet d'une surveillance étroite au moment de l'amorce du traitement par l'agoniste de la LH-RH.

Malades présentant des symptômes de l'appareil génito-urinaire :

Les hommes qui présentent des symptômes génito-urinaires peuvent connaître une recrudescence passagère de ces symptômes dans la première phase du traitement par l'agoniste de la LH-RH. Il faut être particulièrement attentif aux signes d'occlusion susceptibles de survenir chez ces malades.

Réversibilité de l'hypogonadisme causé par l'agoniste de la LH-RH :

Bien que l'hypogonadisme soit une conséquence pharmacologique du traitement prolongé par l'agoniste de la LH-RH, sa réversibilité n'a pas été établie chez les malades atteints d'un cancer de la prostate.

PRÉCAUTIONS

<u>Généralités</u>

Exacerbation passagère des signes et des symptômes de la maladie :

L'administration des agonistes de la LH-RH est parfois associée en début de traitement à une exacerbation passagère (généralement inférieure à 10 jours) des signes et des symptômes du cancer métastatique de la prostate qui s'accompagne parfois d'une élévation temporaire des taux sériques de testostérone. Des précautions particulières sont recommandées chez les malades suivants car les

symptômes peuvent atteindre un stade nécessitant, dans de rares cas, des mesures d'appoint ou d'autres mesures thérapeutiques :

- les malades présentant des métastases vertébrales;
- les malades présentant des antécédents d'uropathie obstructive (voir MISES EN GARDE).

Les essais cliniques réalisés sur SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois démontrent que l'administration d'un traitement antiandrogène avant le traitement par la buséréline en implant et durant les quelques premières semaines de celui-ci, permet d'éviter la manifestation de ces signes et symptômes. (Dans les essais cliniques, on a administré le traitement antiandrogène principalement pendant les 5 premières semaines, en l'amorçant 7 jours avant l'injection du premier implant de buséréline.)

Aucune étude n'a porté sur les effets du médicament sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Certains effets indésirables (p. ex., les étourdissements) peuvent altérer les capacités de concentration et de réaction du patient et, par conséquent, augmenter le risque lié aux activités exigeant une attention soutenue, comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machinerie. Par conséquent, les patients doivent être informés de l'éventuel effet de ces manifestations sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Système cardiovasculaire

Une crise hypertensive peut se produire chez les patients hypertendus sous traitement. On recommande donc de surveiller régulièrement la tension artérielle de ces patients.

Il peut y avoir une relation entre le traitement antiandrogénique et le risque cardiovasculaire chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate, si l'on se fie aux effets indésirables démontrés d'une carence androgénique sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, y compris les lipoprotéines sériques, la sensibilité à l'insuline et l'obésité (voir la section RÉFÉRENCES).

Le médecin doit déterminer si les bienfaits du traitement antiandrogénique pèsent davantage que le risque cardiovasculaire potentiel.

Le traitement antiandrogénique peut potentiellement prolonger l'intervalle QT/QTc à l'ECG. Le médecin doit également soupeser les bienfaits du traitement antiandrogénique par rapport au risque potentiel chez les patients qui présentent des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive, et chez ceux qui prennent des antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide), de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone) (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois ne doivent pas être administrés à des patients qui présentent un syndrome congénital du QT long, et leur administration doit être interrompue chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT pendant le traitement.

On doit envisager d'évaluer le risque cardiovasculaire et de le prendre en charge en fonction de la pratique clinique et des lignes directrices locales.

Système endocrinien et métabolisme

Des difficultés à maintenir une normoglycémie chez certains diabétiques ayant été signalées, on recommande une surveillance périodique de la glycémie chez ceux-ci.

Réduction de la tolérance au glucose
Une réduction de la tolérance au glucose et une augmentation du risque diabétique ont été observés chez des hommes ayant reçu un traitement antiandrogénique par l'intermédiaire d'une orchidectomie ou d'un agoniste de la LH-RH.

Par conséquent, il peut être nécessaire de surveiller la glycémie plus souvent chez les hommes atteints de diabète et d'autres patients à risque qui suivent un traitement antiandrogénique.

Système sanguin

L'anémie est une conséquence de la suppression de la testostérone. On doit songer à une évaluation du risque d'anémie et à sa prise en charge en fonction de la pratique clinique et des lignes directrices locales.

Système immunitaire

Réactions allergiques :
On a signalé des cas d'asthme allergique s'accompagnant de dyspnée, et quelques rares cas isolés de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes chez des patients recevant de la buséréline qui ont dû être traités sans délai. Chez les patients traités par SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois qui sont victimes de ces dernières réactions, on pourrait devoir enlever l'implant par voie chirurgicale.

Appareil locomoteur

Altération de la densité osseuse :
Le vieillissement s'accompagne d'une perte de la masse osseuse, mais on doit aussi s'attendre à ce phénomène à la suite de la création d'un état hypo-androgénique résultant d'un traitement de longue durée par des agonistes de la LH-RH comme l'acétate de buséréline. Chez les patients déjà prédisposés à une diminution du contenu minéral de l'os ou à une diminution de la masse

osseuse (p. ex. antécédents familiaux d'ostéoporose, traitement chronique par les corticostéroïdes ou les anticonvulsivants, consommation chronique d'alcool ou de tabac), l'administration d'agonistes de la LH-RH peut constituer un risque supplémentaire. Avant d'amorcer un traitement par un agoniste de la LH-RH, on doit donc en soupeser soigneusement les risques et les avantages chez ces patients. Par conséquent, on doit envisager d'évaluer le risque d'ostéoporose et d'assurer une prise en charge appropriée de cette maladie conformément à la pratique clinique et aux lignes directrices durant un traitement antiandrogénique.

Facultés mentales

On doit suivre avec attention les patients qui ont des antécédents de dépression ou d'humeur dépressive et traiter comme il se doit toute variation thymique pathologique qui se manifesterait.

Suivi des patients

Il est recommandé de procéder régulièrement à l'évaluation des patients et de mener les épreuves de laboratoire appropriées.

On peut évaluer la réponse au traitement en mesurant les taux sériques de testostérone, de phosphatase acide prostatique (PAP) ou de phosphatase acide et d'antigène prostatique spécifique (APS). Si le cancer répond au traitement par l'acétate de buséréline, les marqueurs tumoraux du cancer de la prostate (PAP et APS), s'ils étaient élevés avant le début du traitement, diminuent habituellement à la fin du premier mois de traitement.

L'état des lésions osseuses peut être surveillé au moyen d'une tomodensitométrie osseuse, et les lésions de la prostate peuvent être suivies par échographie et/ou tomodensitométrie en plus du toucher rectal.

On peut procéder à l'évaluation de l'uropathie obstructive par échographie, pyélographie intraveineuse ou tomodensitométrie, en plus de l'examen clinique.

On recommande de surveiller régulièrement la tension artérielle chez les patients hypertendus (voir PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Des évaluations de l'équilibre glycémique incluant la mesure de la glycémie doivent être effectuées régulièrement chez les patients atteints de diabète (voir PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Une évaluation de la glycémie peut être réalisée au départ et périodiquement par la suite chez les patients à risque.

L’allongement de l’intervalle QT doit être évalué chez les patients à risque au moyen d’une ECG initiale et fréquemment pendant le traitement chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l’intervalle QTc ou qui peuvent provoquer des torsades de pointes (voir PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). Comme les anomalies électrolytiques peuvent allonger l’intervalle QT, la détermination des taux sériques initiaux d’électrolytes, y compris les taux de potassium, de calcium et de magnésium, doit être envisagée.

Effets sur les résultats des épreuves de laboratoire :
Le traitement par les agonistes de la LH-RH modifie certains paramètres hormonaux ainsi que d'autres paramètres sériques et urinaires pendant la première semaine de traitement : l'augmentation des taux de testostérone, de dihydrotestostérone et des phosphatases acides est prévisible; cependant, l'administration prolongée du médicament ramènera ces valeurs augmentées en dessous des valeurs initiales.

On a rapporté, quoique rarement, une hausse passagère des résultats des épreuves de la fonction rénale, de l’azote uréique du sang et de la créatinine dans les quelques premiers jours du traitement chez les patients atteints d’un cancer de la prostate.

Interactions médicamenteuses :

Durant le traitement par la buséréline, l’action des antidiabétiques peut être atténuée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L’administration concomitante d’un traitement antiandrogénique et de produits médicinaux connus pour provoquer l’allongement de l’intervalle QTc ou des torsades de pointes doit être soigneusement évaluée. Ces produits médicinaux comprennent, sans s’y limiter, les agents suivants : antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide), de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine), antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, nortriptyline), opiacés (p. ex., méthadone), antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine), antibiotiques quinolones (p. ex., moxifloxacine), pentamidine, antipaludéens (p. ex., quinine), antifongiques azolés, antagonistes des récepteurs 5-HT_3 (p. ex., 5-hydroxytryptamine) (p. ex., ondansétron) et agonistes des récepteurs β2-adrénergiques (p. ex., salbutamol).

En cas de traitement d’association par SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois et de tels médicaments, l’intervalle QT doit faire l’objet d’une surveillance étroite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables observés chez les malades traités par SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois sont principalement et directement liés à son action pharmacologique prévue, c'est-à-dire à la suppression de la production des hormones hypophysaires (gonadotrophines) et des hormones gonadiques (testostérone), et donc aux signes et symptômes cliniques de l'hypogonadisme (hypoandrogénie).

Dans la phase initiale du traitement, une augmentation passagère du taux de testostérone sérique se produit généralement. Cette augmentation est parfois associée à une détérioration temporaire de l'état clinique du malade et à certains effets indésirables tels que l'apparition d'une douleur osseuse ou son aggravation chez ceux présentant des métastases osseuses, des signes de déficit neurologique imputables à la compression par la tumeur, une miction difficile, une hydronéphrose, une lymphostase ou une thrombose avec une embolie pulmonaire. Cette élévation momentanée du taux sérique des androgènes sera ensuite suivie d'une baisse progressive jusqu'à un taux correspondant à celui d'une castration (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Chez les patients traités par SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline) ou SUPREFACT DEPOT 3 mois, on peut éviter de telles réactions en administrant en concomitance un traitement antiandrogène durant la phase initiale du traitement par la buséréline (voir PRÉCAUTIONS). Malgré tout, certains de ces patients risquent de connaître une aggravation légère et passagère de la douleur tumorale et une détérioration de leur bien-être général.

De très rares cas d'adénome hypophysaire ont été signalés au cours d'un traitement par des agonistes de la LH-RH, y compris la buséréline.

SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois

Aucune augmentation passagère grave des taux de testostérone n'a été signalée chez les patients (n = 379) ayant participé aux essais cliniques sur SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois.

Le tableau suivant présente les effets indésirables (fréquence ≥ 1 %) considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement par l'implant d'acétate de buséréline et signalés dans le cadre d'une étude de 5 ans sur l'administration de doses multiples de SUPREFACT DEPOT 2 mois et d'une étude de 16 semaines sur l'administration d'une dose unique de SUPREFACT DEPOT 3 mois. Ces deux études étaient ouvertes et non comparatives.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement (fréquence ≥ 1 %)

Effet indésirable	SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline équivalant à 6,3 mg de base de buséréline) Étude de 5 ans avec doses multiples n = 299		SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d'acétate de buséréline équivalant à 9,45 mg de base de buséréline)* Étude de 16 semaines avec dose unique n = 22			
			Acétate de cyprotérone + buséréline		Buséréline (>1 semaine après la prise d'acétate de cyprotérone[‡])	
	n	%	n	%	n	%
Bouffées de chaleur	47	15.7	5	22.7	3	13.6
Baisse de libido	7	2.3	-	-	1	4.5
Hypertension	6	2.0	2	9.1	1	4.5
Dépression	6	2.0	-	-	-	-
Douleur	5	1.7	-	-	-	-
Impuissance	5	1.7	5	22.7	2	9.1
Réaction au point d'injection	4	1.3	1	4.5	-	-
Œdème	3	1.0	-	-	-	-
Asthénie	-	< 1.0	3	13.6	3	13.6
Myalgie	-	-	1	4.5	1	4.5
Arthralgie	-	-	-	-	1	4.5
Accroissement de l'appétit	-	-	-	-	1	4.5
Insomnie	-	< 1.0	1	4.5	-	-
Nausées	-	-	1	4.5	-	-
Palpitations	-	-	1	4.5	-	-
Étourdissements	-	-	1	4.5	-	-

-- Non considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement.
* Administration d'acétate de cyprotérone 1 semaine avant l'injection de buséréline et se poursuivant durant les 4 semaines suivantes.
‡ > 1 semaine après l'arrêt du traitement par l'acétate de cyprotérone.

Voici, par catégorie, les autres effets indésirables signalés, ayant un lien probable ou possible avec l'administration de SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois (signes ou symptômes survenus à une fréquence inférieure à 1 %) :

Effets généraux: exacerbations cliniques légères, asthénie, fièvre.
Appareil cardio-vasculaire: insuffisance cardiaque, tachycardie, thrombophlébite.
Appareil digestif: constipation, incontinence fécale, nausées.
Système endocrinien: exacerbation du diabète sucré préexistant, hyperglycémie.
Appareil locomoteur: crampes musculaires, myopathie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition: gain de poids, perte de poids.
Système nerveux: hyperalgésie, nervosité, troubles du sommeil (insomnie), tentatives de suicide, augmentation de la sudation.
Appareil respiratoire: dyspnée, pharyngite.
Peau et annexes: gynécomastie, hémorragie au point d'injection, prurit, éruptions cutanées.
Organes des sens: cécité unilatérale (temporaire).
Appareil génito-urinaire: anomalies de l'éjaculation, douleurs génitales, troubles génitourinaires.
Système lymphatique et sanguin : métaplasie myéloïde

La survenue d'arthrite, de troubles oculaires, d'eczéma, de céphalées, de thrombose et de palpitations a été considérée comme ayant un lien éloigné avec l'administration de SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois.

DIVERS

Des articles scientifiques ainsi que notre base de données internationale font aussi état d'autres effets indésirables rapportés chez les patients traités par la buséréline, y compris des effets observés uniquement chez les femmes (excluant les réactions propres au sexe) ou observés avec d'autres usages ne faisant pas partie des indications officielles (tous les effets n'ont pas été forcément liés au traitement par la buséréline). Les voici :

Système cardiovasculaire : Allongement de l'intervalle QT
Appareil digestif : Altérations de l'appétit (p. ex. anorexie), augmentation de la soif, vomissements.
Système endocrinien : atrophie des testicules.
Système lymphatique et sanguin : Leucopénie, thrombopénie.
Résultats aux épreuves de laboratoire : Altération de la lipidémie (p. ex. hypercholestérolémie, hyperlipidémie), augmentation de la bilirubinémie, augmentation sérique des enzymes hépatiques (p. ex. transaminases).
Appareil locomoteur : L'emploi d'agonistes de la LH-RH peut être associé à des malaises ou des douleurs musculosquelettiques (dont une douleur/raideur aux épaules chez les femmes). Il peut aussi entraîner une diminution de la densité osseuse pouvant conduire à l'ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse. Le risque de fracture augmente avec la durée du traitement.
Système nerveux : Troubles de la concentration et de la mémoire, étourdissements, somnolence, instabilité émotive, sentiments d'anxiété, sautes d'humeur, nervosité, fatigue.
Peau et annexes : Arthralgies, rhinorrhée, réaction cutanée allergique (papules œdémateuses), augmentation ou diminution de la pousse des cheveux et de la pilosité.

Organes des sens : Sécheresse et irritation oculaires, sensation de pression rétro-oculaire, anomalies de la vision (vision brouillée), troubles de l'audition, acouphènes.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas clinique de surdosage aigu n'a été signalé avec SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois.

Les études de courte durée sur la toxicité réalisées chez les rongeurs avec des doses d'acétate de buséréline de 0,5 mg/kg/i.v. (souris) et de 1 mg/kg/i.v. (rat) n'ont fait ressortir aucun signe de toxicité.

Six et 4 volontaires en bonne santé répartis en 2 groupes et respectivement âgés entre 26 et 40 ans et entre 31 et 40 ans ont reçu par **voie orale** une dose unique de buséréline de 1 mg ou de 5 mg. Aucune libération de LH ou de FSH n'a été observée. Aucun effet clinique n'a été observé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'emploi de SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois est destiné au traitement de longue durée du cancer de la prostate. Il est important d'administrer SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois à des intervalles à peu près égaux de façon à maintenir l'effet thérapeutique souhaité.

Avant l'injection, on doit garder l'injecteur qui renferme les tiges implantables à l'horizontale (voir MODE D'EMPLOI). Avant l'injection, on peut, si le patient le désire, employer un anesthésique local.

SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline)

Le contenu d'un injecteur, qui consiste en 2 tiges implantables, équivalant au total à 6,3 mg de base de buséréline, s'injecte par voie sous-cutanée à intervalle de 2 mois dans le côté de la paroi abdominale. Il est bien important de respecter un intervalle posologique régulier de 2 mois. Dans des cas exceptionnels, on peut raccourcir ou allonger l'intervalle posologique de quelques jours.

<u>SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d’acétate de buséréline)</u>

Le contenu d’un injecteur, qui consiste en 3 tiges implantables, équivalant au total à 9,45 mg de base de buséréline, s’injecte par voie sous-cutanée à intervalle de 3 mois dans le côté de la paroi abdominale. Il est bien important de respecter un intervalle posologique régulier de 3 mois. Dans des cas exceptionnels, on peut raccourcir ou allonger l’intervalle posologique de quelques jours.

Traitement antiandrogène concomitant :
Environ 7 jours avant la première injection de SUPREFACT DEPOT 2 mois ou de SUPREFACT DEPOT 3 mois, on recommande d’amorcer un traitement antiandrogène en se conformant aux directives du fabricant. Ce traitement concomitant doit se poursuivre pendant les 4 semaines qui suivent la première injection de SUPREFACT DEPOT 2 mois ou de SUPREFACT DEPOT 3 mois, moment où l’on devrait atteindre des taux de testostérone équivalents à ceux d’une castration chirurgicale.

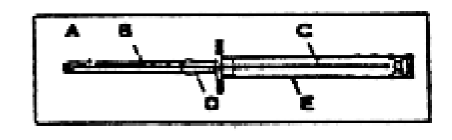
MODE D’EMPLOI

SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d’acétate de buséréline)
et
SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d’acétate de buséréline)

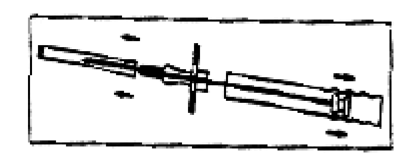
MODE D’EMPLOI DE L’INJECTEUR

Remarque : Pour éviter que les tiges implantables ne tombent en dehors de l’aiguille, tenir l’injecteur à la verticale, en dirigeant l’aiguille vers le haut, jusqu’au moment de pratiquer l’injection

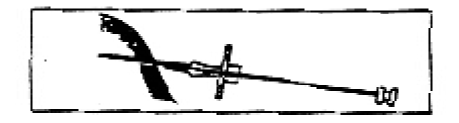
1. Après avoir retiré l’injecteur de son emballage d’aluminium, vérifier que les tiges implantables sont bien situées dans la fenêtre de la poignée. Au besoin, tapoter le protecteur de l’aiguille pour les remettre dans la bonne position.



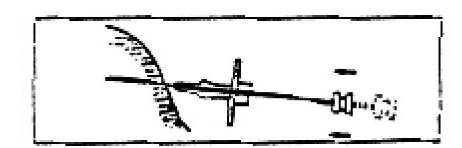
2. Désinfecter le point d’injection sur le côté de la paroi abdominale et administrer un anesthésique local si le patient le souhaite. Après avoir retiré le protecteur du piston (E), enlevez le protecteur de l’aiguille (B).



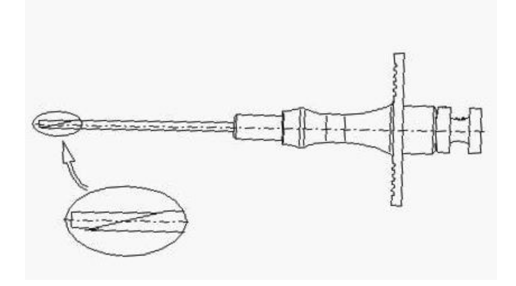
3. Soulever la peau en la prenant entre le pouce et l’index et enfoncer l’aiguille d’environ 3 cm (un peu plus de 1 pouce) dans le tissu sous-cutané, tout en s’assurant de diriger la pointe de l’aiguille légèrement vers le haut. Retirer l’injecteur d’environ 1 ou 2 cm avant d’injecter les tiges implantables.



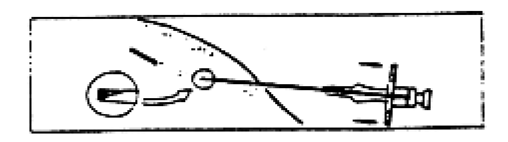
4. Injecter les tiges implantables dans le tissu sous-cutané en enfonçant complètement le piston. Retirer l'aiguille tout en comprimant la peau au point d'injection de façon que les tiges implantables restent bien en place dans le tissu.



5. Une fois le piston complètement enfoncé et arrivé au bout (le bouton du piston touchant alors le corps de l'injecteur), l'extrémité avant du piston dépasse le bout de la canule, protégeant ainsi l'aiguille et minimisant les risques de blessures par piqûre accidentelle.



6. Pour s'assurer que les tiges implantables ont bien été injectées, vérifier que le bout du piston est visible à la pointe de l'aiguille.



A : aiguille; B : protecteur de l'aiguille; C : piston; D : tiges implantables; E : protecteur du piston.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

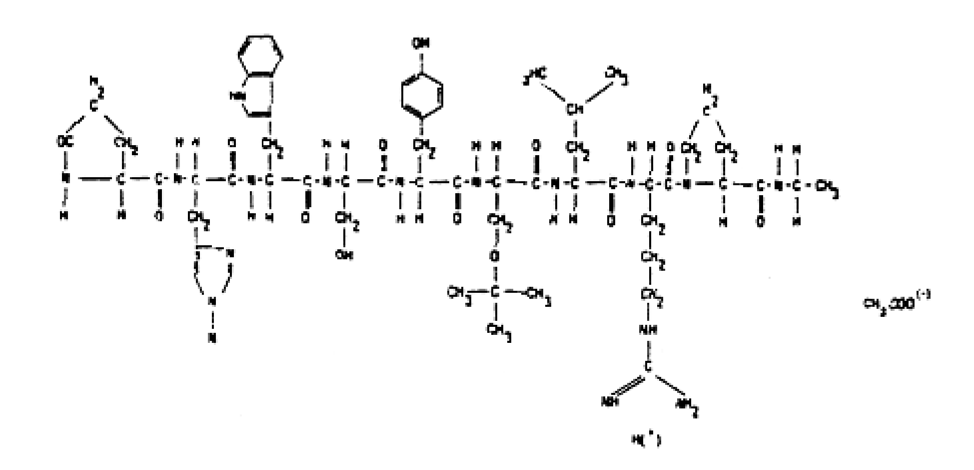
Dénomination commune : acétate de buséréline (USAN)

Nom chimique : acétate de 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-*O*-*tert*-butyl-D-séryl-L-leucyl-L-arginyl-L-proline éthylamide

ou

acétate de [D-Ser(Bu^t)^6]-des-Gly-NH_2^{10}-LH-RH éthylamide

Formule développée :



Poids moléculaire : 1299,5

Formule moléculaire : $C_{62}H_{90}N_{16}O_{15}$

Description : Substance blanche amorphe

Solubilité : Bonne solubilité dans l'eau et les acides dilués

Réactivité : Base faible

FORMES POSOLOGIQUES

COMPOSITION

<u>SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline)</u>

Chaque injecteur contient une dose en implant, laquelle est constituée de 2 tiges biocompatibles et biodégradables identiques de couleur ivoire. Chaque implant contient au total 6,6 mg d'acétate de buséréline, soit l'équivalent de 6,3 mg de base de buséréline, et 26,4 mg de poly-(D,L-lactide-co-glycolide) selon le rapport molaire de 75/25.

<u>SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d'acétate de buséréline)</u>

Chaque injecteur contient une dose en implant, laquelle est constituée de 3 tiges biocompatibles et biodégradables identiques de couleur ivoire. Chaque implant contient au total 9,9 mg d'acétate de buséréline, soit l'équivalent de 9,45 mg de base de buséréline, et 39,4 mg de poly-(D,L-lactide-co-glycolide) selon le rapport molaire 75/25.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ DU PRODUIT :

Conserver le produit dans son emballage à une température se situant entre 15 et 30 °C. NE PAS EXPOSER À UNE CHALEUR EXCESSIVE et ne pas utiliser le produit après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES :

SUPREFACT DEPOT 2 mois et SUPREFACT DEPOT 3 mois se présentent sous la forme d'un injecteur stérile jetable prêt à l'emploi, avec aiguille intégrée munie d'un dispositif de sécurité (diamètre interne de l'aiguille : 1,4 mm) pour injection sous-cutanée.

Chaque boîte renferme 1 sachet d'aluminium stérile qui contient 1 injecteur déjà rempli avec 1 dose en implant de SUPREFACT DEPOT 2 mois constituée de 2 tiges identiques, ou avec 1 dose en implant de SUPREFACT DEPOT 3 mois constituée de 3 tiges identiques.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

COMME TOUT AUTRE MÉDICAMENT, CONSERVER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

Votre médecin vous a prescrit SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois et les renseignements qui suivent ont pour but de vous aider à utiliser ce produit de façon sûre et efficace. Ces conseils ne doivent pas remplacer ceux que vous a donnés votre médecin et que vous devez suivre consciencieusement. Vous devez parler à votre médecin ou à votre pharmacien de tout problème pouvant être associé à ce traitement.

SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois est un médicament qui renferme de la buséréline dans des implants cylindriques en forme de tige, de couleur ivoire. **SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline) ou SUPREFACT DEPOT 3 mois doit être conservé dans son emballage à une température se situant entre 15 et 30 °C. Protégez-le de la chaleur excessive. N'utilisez pas SUPREFACT DEPOT 2 mois ou SUPREFACT DEPOT 3 mois après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.**

SUPREFACT DEPOT 2 mois vous sera administré par votre médecin ou un professionnel de la santé tous les 2 mois. SUPREFACT DEPOT 3 mois vous sera administré par votre médecin ou un professionnel de la santé tous les 3 mois. Il est important que vous suiviez attentivement les directives de votre médecin et que celui-ci évalue périodiquement votre traitement.

Si vous soupçonnez un surdosage, consultez immédiatement votre médecin ou communiquez avec le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près, même si vous ne présentez aucun inconfort ni signe d'empoisonnement.

L'objectif du traitement par SUPREFACT DEPOT 2 mois ou de SUPREFACT DEPOT 3 mois est de supprimer la sécrétion des hormones sexuelles. Il se peut donc que vous éprouviez des effets indésirables associés à cette suppression. Ainsi, vous pourrez ressentir des bouffées de chaleur et une perte de libido (pulsions sexuelles).

Bien que cela se produise rarement, le traitement peut parfois aggraver l'état du malade, ce qui peut se traduire par l'apparition d'une douleur (douleur/raideur aux épaules, mal de dos, douleur aux membres ou sensibilité articulaire), par l'aggravation de ces douleurs ou encore par des difficultés accrues à uriner. Si ces problèmes se manifestaient, communiquez sans délai avec votre médecin.

Comme c'est le cas pour les autres produits de cette classe, l'emploi de la buséréline peut entraîner l'apparition d'ostéoporose et augmenter le risque de fracture osseuse. Le risque de fracture augmente avec la durée du traitement.

La diminution du taux de testostérone associée à votre traitement peut avoir une influence négative sur certains facteurs de risque de maladie cardiaque. Votre médecin déterminera votre risque et évaluera votre maladie en conséquence. Dites-le à un médecin ou à un pharmacien si vous ressentez des battements cardiaques très rapides, irréguliers ou trop vigoureux (palpitations), un essoufflement, une gêne au niveau de la poitrine ou si vous avez l'impression que vous allez vous évanouir pendant le traitement par SUPREFACT DEPOT.

SUPREFACT DEPOT peut causer des étourdissements. Vous ne devez pas conduire d'automobile ni faire fonctionner de machines jusqu'à ce que vous sachiez quel effet ce médicament a sur vous.

Il peut arriver qu'une réaction locale se produise au point d'injection comme des démangeaisons, une rougeur, une sensation de brûlure et de l'enflure. Ces réactions sont bénignes et disparaissent en quelques jours. Si jamais elles persistaient, consultez votre médecin.

Une augmentation ou une diminution de la pousse des cheveux et de la pilosité peut aussi survenir lors d'un traitement par la buséréline.

De très rares cas de tumeur bénigne à l'hypophyse (glande de la grosseur d'un petit pois située à la base du cerveau) ont été signalés au cours d'un traitement par la buséréline, comme avec d'autres produits de la même classe.

Des cas isolés de choc anaphylactique/anaphylactoïde (réaction allergique extrême) ont été observés chez des patients traités par la buséréline.

La réduction du taux de testostérone associée à votre traitement pourrait diminuer votre nombre de globules rouges. Votre médecin exercera le suivi approprié.

L'effet des agents antidiabétiques peut s'atténuer au cours d'un traitement par la buséréline. Si vous souffrez de diabète, votre médecin surveillera régulièrement votre taux de sucre sanguin.

Les médicaments qui peuvent interagir avec SUPREFACT DEPOT et causer des variations du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT) comprennent les agents suivants, mais sans s'y limiter :

- les antiarythmiques (utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque), comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, le dronédarone, la flecaïnide, la propafénone;
- les antipsychotiques (utilisés pour traiter les troubles mentaux), comme la chlorpromazine;
- les antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression), comme l'amitryptiline, la nortryptiline;
- les opiacés, comme la méthadone;

- les antibiotiques, comme l’érythromycine, la clarithromycine, l’azithromycine, la moxifloxacine;
- les antipaludéens, comme la quinine;
- les médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT3, comme l’ondansétron;
- les médicaments de la classe des agonistes des récepteurs β_2-adrénergiques, comme le salbutamol.

Votre médecin pourra vous conseiller sur ce que vous devez faire si vous prenez l’un de ces médicaments. Il se peut aussi que votre médecin demande des tests sanguins.

Si vous prenez d’autres médicaments, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Avant d’utiliser des médicaments vendus sans ordonnance ou des produits à base d’herbes médicinales, consultez votre médecin ou votre pharmacien, afin qu’il puisse évaluer le risque d’interaction entre ces produits et le médicament.

Vous ne devez pas modifier votre programme thérapeutique sans avoir d'abord parlé du changement souhaité avec votre médecin. Si vous avez oublié de vous présenter le jour prévu pour recevoir votre injection de SUPREFACT DEPOT 2 mois ou de SUPREFACT DEPOT 3 mois, vous devez la recevoir dans les plus brefs délais. Communiquez avec votre médecin si vous avez besoin de plus amples renseignements.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Généralités

Chez le chien anesthésié, la buséréline (1 ou 10 µg/kg/i.v.) n'a pas eu d'effet marqué sur la tension artérielle, la pression ventriculaire gauche, la contractilité cardiaque, la fréquence cardiaque, l'ECG ou le débit artériel (fémoral).

Chez le chien et le rat, la buséréline (10 µg/kg/s.c.) n'a eu aucun effet salidiurétique ou diurétique statistiquement significatif.

Chez le lapin, la buséréline (10 µg/kg/s.c.) n'a pas eu d'effet marqué sur la glycémie.

La buséréline, à raison de 10 µg/mL (dans le liquide de perfusion), n'a pas causé d'effet spasmogène et n'a pas entraîné de relâchement des contractions causées par le carbachol, l'histamine ou le baryum sur l'iléon de cobaye isolé.

La buséréline (10 µg/mL dans un bain de solution de Ringer) n'a pas eu d'effet contractile marqué sur l'utérus isolé de rates.

Aucun changement du comportement n'a été observé chez des souris conscientes ayant reçu par voie sous-cutanée 1 mg/kg de buséréline pendant 1 semaine.

ÉTUDES PARTICULIÈRES

Études *in vitro* chez l'animal

La réponse de la LH a été étudiée sur une colonne à perfusion de cellules antéhypophysaires provenant de rats mâles. Après l'addition d'une dose unique de LH-RH, la production de LH revenait aux valeurs initiales en 8 minutes. Après l'addition de buséréline, la production de LH durait 20 minutes.

La réponse, *in vitro*, de la testostérone à la buséréline a été 2 fois plus grande avec des cellules de Leydig (cellules interstitielles du testicule) provenant de rats ayant subi une hypophysectomie qu'avec celles provenant de rats intacts. Les cellules de Leydig isolées ont des récepteurs dont l'affinité est très grande pour la buséréline et similaire à celle des récepteurs antéhypophysaires. Leur stimulation de courte durée augmente la production de testostérone, alors que leur stimulation prolongée inhibe la fonction testiculaire.

Dans des préparations isolées de cellules lutéales, la buséréline a réduit la production de base de progestérone et elle a inhibé l'effet stimulant des gonadotrophines chorioniques humaines. La

buséréline a montré une liaison spécifique de grande affinité avec des cellules lutéales dispersées, avec des fragments riches en membranes provenant d'ovaires de rates avec corps jaunes en phase lutéale et avec des préparations de membranes de granulosa ovarienne de rate.

Études *in vivo* chez l'animal

RAT
Chez des rats mâles, l'administration de buséréline par voie sous-cutanée à raison de 2,5, de 5, de 25 ou de 50 ng/80 à 100 g de poids corporel a produit des augmentations plasmatiques maximales de LH/FSH en 2 heures. La buséréline était 19 fois plus puissante que la LH-RH naturelle pour libérer la LH et 16 fois plus puissante que la LH-RH naturelle pour libérer la FSH. La buséréline peut stimuler directement la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig. L'injection de buséréline à des rats mâles de 55 jours ayant subi une hypophysectomie 3 jours auparavant a entraîné une augmentation des taux sériques de testostérone à des niveaux équivalents à ceux présents chez des rats du même âge intacts et non traités.

Des rats mâles recevant de la buséréline par voie sous-cutanée à raison de 500 ng/jour pendant 14 jours ont affiché une augmentation des taux sériques de LH et de testostérone (T) le premier jour, puis une réponse affaiblie de la LH, puis une absence de réponse de la T les 7e et 14e jours. Les animaux recevant la même dose quotidienne par perfusion s.c. ont affiché une réponse de la LH et de la T relativement affaiblie au jour 1 et une absence de réponse les 7e et 14e jours.

Des groupes de 10 rats n'ayant pas encore atteint leur maturité sexuelle ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0,05, de 0,1 ou de 0,2 mg/kg/jour pendant 28 jours consécutifs. Le poids des testicules et le taux plasmatique de testostérone étaient réduits comparativement à ceux des témoins. Une perfusion continue de buséréline administrée à des rats mâles pendant 6 jours à une dose quotidienne inférieure à 340 ng a conduit à une augmentation du nombre des récepteurs hypophysaires à la LH-RH; lorsque la dose quotidienne était augmentée de 10 à 100 fois, le nombre de récepteurs hypophysaires à la LH-RH diminuait progressivement.

Chez des rates n'ayant pas atteint leur maturité sexuelle et traitées au préalable avec des gonadotrophines de sérum de juments gravides (PMSG), l'injection intraveineuse de 3 ng de buséréline a déclenché l'ovulation. La dose de LH-RH naturelle nécessaire pour réaliser le même effet était 130 fois plus élevée.

Chez des rates dans un état de pseudo-gestation obtenu au moyen de PMSG et de gonadotrophines chorioniques humaines (HCG), la buséréline a démontré un effet lutéolytique à la suite de l'administration par voie sous-cutanée de 50 ng du 6e au 9e jour de la gestation simulée. La buséréline a abaissé le taux de progestérone sérique, la concentration d'acide ascorbique et le taux de liaison des HCG dans les ovaires. La buséréline a empêché la gestation chez les rates à la suite de leur accouplement.

Des rats mâles adultes ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 2,5 ou de 12,5 µg/kg/jour, ou encore de 5 ou de 25 µg/kg 2 fois par semaine pendant 12 mois. Le poids des animaux n'a pas été modifié. La dose quotidienne la plus faible a réduit de façon significative ($p < 0,05$) le poids des testicules et des vésicules séminales. La dose quotidienne la plus élevée a réduit de façon significative le poids des testicules, de la prostate antérieure, des vésicules séminales et du muscle releveur de l'anus. Seule la dose élevée de buséréline administrée 2 fois par semaine a été associée à une perte de poids significative des vésicules séminales uniquement. Le poids de la prostate a été diminué par l'administration quotidienne de l'agent, mais il est revenu à la normale après 5 mois sans traitement par la buséréline.

Dans le cadre d'études chez le rat portant sur l'administration d'une dose unique, des rats adultes Wistar (*n* = 42) ont reçu des implants s.c. contenant 3,3 mg d'acétate de buséréline et de poly-(D,L-lactide-co-gycolide) [PLG], selon un rapport molaire de 50/50 ou de 75/25; les animaux ont été suivis respectivement pendant 42 et 70 jours. Les rats ont également reçu un traitement concomitant par l'acétate de cyprotérone à raison de 1 mg s.c./jour/rat durant les 7 premiers jours suivant l'implantation. Comparativement aux témoins non traités, on a constaté une inhibition du poids relatif de la prostate et des testicules et de la capacité relative de liaison aux récepteurs hypophysaires de la LH-RH et aux récepteurs testiculaires de la LH, de même qu'une suppression de la sécrétion de testostérone pendant plus de 42 jours et de 70 jours respectivement avec les 2 implants de buséréline. À la fin de l'intervalle posologique des implants dont le rapport était de 75/25 (56e jour), la vitesse de libération minimale était de 22,8 à 41,9 µg/jour, et 82 % à 86 % de la dose de 3,3 mg avaient été libérés par les implants. Ces implants se sont dégradés lentement avec une période de désintégration accélérée à partir du 56e jour suivant l'implantation (demi-vie terminale de 20 jours correspondant à la phase terminale de la biodégradation).

Des rats adultes (*n* = 18) ont reçu une dose en implant de 3,3 mg d'acétate de buséréline (1 tige), puis ont été suivis pendant 112 jours. L'implant a présenté une vitesse de libération suffisamment élevée pour supprimer la sécrétion de testostérone pendant plus de 3 mois, la vitesse de libération étant > 5 µg/jour au 112e jour. Chez les rats (*n* = 16) qui ont reçu une dose en implant de 6,6 mg d'acétate de buséréline (2 tiges) et qui ont été suivis pendant 112 jours, on a constaté une diminution de la taille et du poids des tiges à partir du 84e jour. Le contenu résiduel de buséréline a diminué en fonction du temps de la 2e à la 16e semaine (74,31 % du contenu initial *vs* 3,3 % du contenu initial).

HAMSTER

Après l'administration s.c. de 0, de 2,5, de 5,0, de 25,0 ou de 50 ng de buséréline à des hamsters mâles (et à des rats), la dose minimale efficace provoquant la libération de LH et de FSH chez le hamster a été de 2,5 ng (LH) et > 50 ng (FSH). Chez le rat, la dose minimale efficace était de 2,5 ng pour les 2 variables.

COBAYE

Chez les cobayes mâles et femelles les concentrations maximales de LH ont été atteintes 120 minutes après l'administration s.c. d'une dose unique de 100 ng/100 g de poids corporel de buséréline. Des femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à des doses de 0, de 4 ou de 16 µg/kg

pendant 28 jours, puis ont été exposées à des mâles fertiles pendant 100 jours au cours desquels le traitement s'est poursuivi. Le taux de fécondation a été de 0 % chez les groupes recevant de la buséréline et de 100 % chez les témoins.

LAPIN

Chez des lapins mâles adultes recevant des injections s.c. quotidiennes de buséréline de 0, de 2, de 20 ou de 200 µg/kg de poids corporel pendant 4 semaines, des diminutions significatives ($p < 0{,}05$) associées à la dose élevée seulement ont été observées dans le poids des testicules et de la prostate ainsi que dans les taux de LH hypophysaire et de testostérone sérique et testiculaire. La diminution de la LH-RH hypothalamique n'était pas statistiquement significative.

CHIEN

Chez des chiens mâles, l'administration s.c. de buséréline à raison de 2,5 µg/kg/jour a réduit les taux de testostérone sérique à 6 % de la valeur témoin. L'involution testiculaire s'est effacée dans les 2 mois qui ont suivi les 6 mois de traitement par la buséréline.

Chez des chiens adultes mâles de race Beagle ($n = 12$) ayant reçu un seul implant s.c. de 3,3 mg d'acétate de buséréline et de PLG selon un rapport molaire de 75/25 ou de 50/50, on a observé une durée moyenne de suppression de la testostérone dans le premier cas de 148 à 170 jours, et dans le second, de 93 à 108 jours. Les taux sériques de testostérone sont revenus à la normale dans les 6 semaines suivant la fin de la suppression. On a pu établir une relation étroite entre la vitesse de libération thérapeutique minimale et le maintien de la suppression de la testostérone. Durant l'intervalle posologique de 56 jours, de 72 à 75 % de la dose et de 90 à 96 % de la dose ont été libérés respectivement des implants ayant un rapport molaire de 75/25 et de 50/50.

Dans le cadre d'une étude sur l'administration de doses répétées, des chiens mâles n'ayant pas encore atteint le stade pubertaire ont reçu des implants de 3,3 mg de buséréline et de PLG selon un rapport molaire de 75/25, tous les 56 jours pendant 392 jours. On a observé une suppression constante et régulière de la testostérone comme en témoignaient les taux sériques jusqu'au 129e jour suivant la dernière injection d'implant. Après quoi, les taux sériques de testostérone ont commencé à remonter et tous les animaux ont atteint la maturation sexuelle dans l'année. L'analyse histologique était normale chez tous les chiens au bout de 2 ans. La pharmacocinétique a montré un profil de libération reproductible. La vitesse de libération maximale a été atteinte le premier jour de l'implantation; la vitesse de libération thérapeutique minimale s'est établie à 13,8 µg/jour et la demi-vie terminale de la libération de buséréline à partir des implants atteignait 26 jours.

Chez des chiens de race Labrador ($n = 4$) ayant reçu une dose en implant de 3,3 mg de buséréline et ayant été suivis pendant 246 jours, une suppression de la testostérone sérique a été constatée pendant environ 180 jours. Les taux sériques de testostérone sont revenus à la normale dans les 6 semaines qui ont suivi la fin du traitement. On a établi qu'au cours d'une période de 112 jours, 77,5 % de la dose de buséréline avaient été libérés.

SINGE
Les effets de l'administration s.c. de buséréline à raison de 5 µg/jour pendant 1 an ont été étudiés chez 9 guenons macaques brunes. L'ovulation a été inhibée chez 3 de ces femelles qui sont devenues aménorrhéiques. Les taux sériques d'œstradiol ont fluctué entre des valeurs correspondant au début et au milieu de la phase folliculaire du cycle normal et n'ont jamais atteint les valeurs observées à la fin de cette phase. Chez 3 autres animaux, la buséréline a aussi inhibé l'ovulation, mais les taux sériques d'œstradiol ont parfois grimpé pour atteindre des valeurs correspondant à la fin de la phase folliculaire, indiquant ainsi que la maturation folliculaire n'était pas complètement inhibée. Ces animaux ont eu des anomalies menstruelles. L'ovulation n'a pas été inhibée chez les 3 autres femelles. L'augmentation de la dose quotidienne de buséréline à 20 µg a supprimé l'ovulation chez 2 de ces animaux et a réduit le nombre de cycles chez la dernière femelle. Chez ce dernier animal, les cycles ont été supprimés par l'administration 2 fois par jour de 10 µg de buséréline. Presque tous les animaux sont entrés en phase d'ovulation dans les 2 à 4 semaines qui ont suivi la fin de la période d'administration.

Huit singes mâles n'ayant pas encore atteint le stade pubertaire ont reçu chacun 8 implants de buséréline et de PLG selon un rapport molaire de 75/25, suivis de 11 implants selon un rapport de 50/50, contenant de 3,3 mg à 4,4 mg d'acétate de buséréline chacun, à intervalles de 4 semaines; la suppression de la sécrétion de testostérone est demeurée dans l'éventail des valeurs prépubertaires durant toute la période de traitement et pendant les 70 jours suivant l'injection du dernier implant. À ce moment-là, on a noté une diminution de l'excrétion de la buséréline dans l'urine, laquelle se chiffrait à moins de 1,5 µg de buséréline par gramme de créatinine. La vitesse de libération thérapeutique minimale a été établie à 3,5 µg/jour. Après une période de récupération de 12 mois, les taux sériques de testostérone atteignaient le taux normalement observé chez le singe adulte. La numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes, ont confirmé une maturité de la spermatogenèse chez tous les singes.

COMPARAISON ENTRE LES ESPÈCES
Une comparaison des doses équipotentes de buséréline et de LH-RH native administrées pendant de courtes périodes a démontré que l'agoniste synthétique était 42 fois plus puissant dans le test de stimulation folliculaire chez la **lapine**, 120 fois plus puissant dans le test de libération de la LH chez le **rat**, 100 fois plus puissant dans le test de l'acide ascorbique sur l'ovaire de **rate** et 20 fois plus puissant dans le test de libération de la LH chez le **mouton**.

PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME

Élimination
L'élimination plasmatique de la buséréline a été déterminée chez 2 groupes de 2 rats mâles (de 450 à 500 g) recevant par voie intraveineuse de la buséréline (2,15 ng) marquée avec 2 mcCi d'iode 125 ou de la buséréline marquée avec 2 mcCi d'iode 125 en plus d'une dose intraveineuse supplémentaire de buséréline (50 ng) non marquée dans 2 mL de solution saline. Un prélèvement

continu de sang à raison de 500 µg/5 min a précédé le sacrifice des animaux 90 minutes après l'administration de la dose. L'élimination plasmatique de la buséréline suivait une courbe multi-exponentielle avec une demi-vie initiale rapide de 10 minutes, une demi-vie intermédiaire de 26 minutes et une demi-vie prolongée de 90 minutes. La dose supplémentaire de buséréline n'a pas modifié la vitesse d'élimination plasmatique.

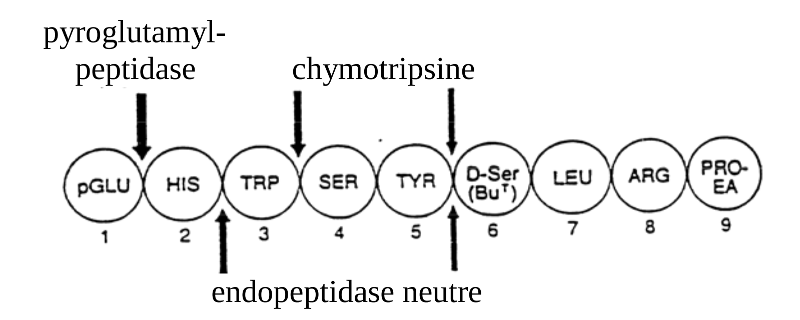
D'autres études portant sur le rat et utilisant les méthodes de dosage radio-immunologique ont permis de déterminer une demi-vie variant entre 3 et 6 minutes à la suite de l'administration intraveineuse de 10 µg de buséréline par 100 g de poids corporel. Dans les 60 minutes suivant l'administration de l'agent (buséréline marquée avec 1 mcCi d'iode 125), environ 20 % plus de buséréline était éliminée comparativement à une même dose de LH-RH marquée.

Distribution dans l'organisme

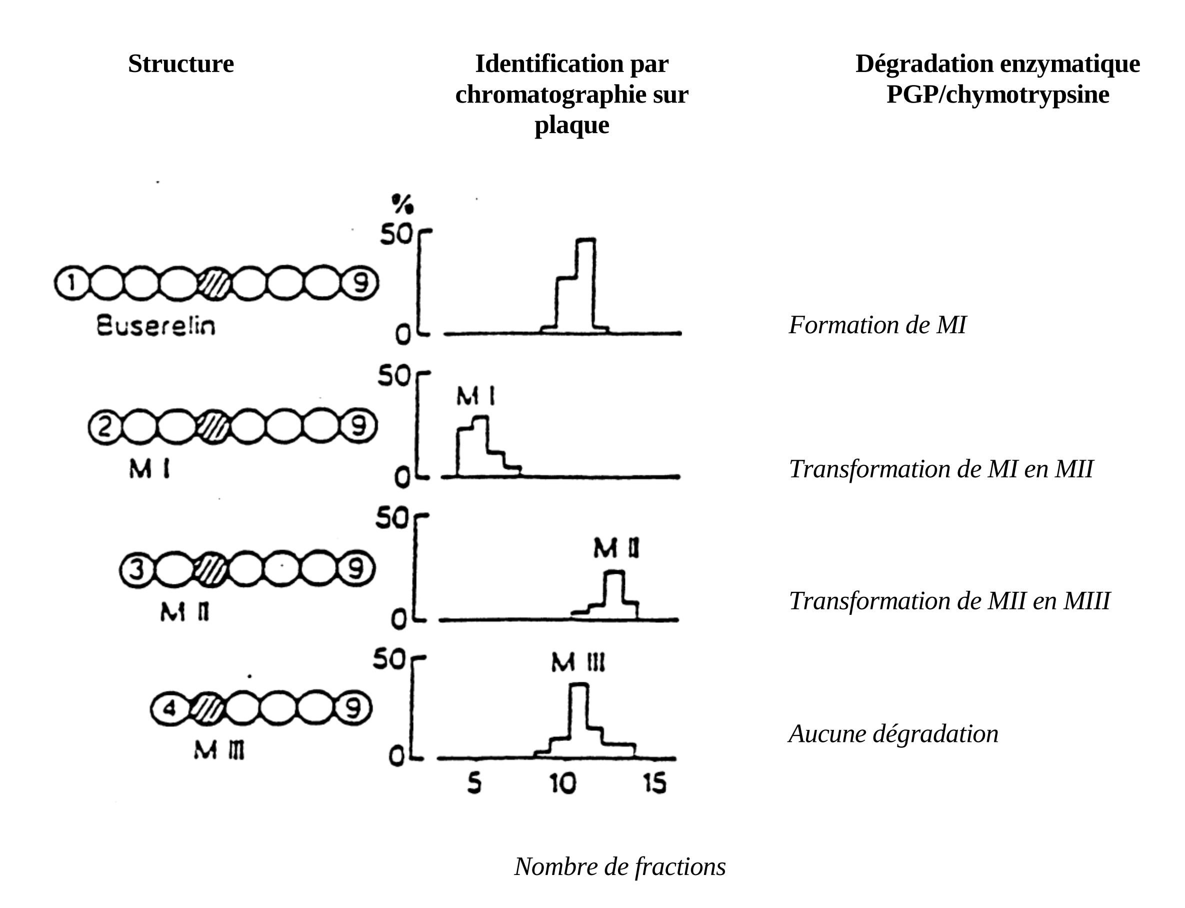
Deux groupes de rats, formés chacun de 4 mâles, ont reçu de la buséréline ou de la LH-RH marquées avec 1 mcCi d'iode 125 (activité spécifique de 200 mcCi/mg) par voie i.v., puis ils ont ensuite été sacrifiés 60 minutes après l'administration des agents. Dans les 2 groupes, une radioactivité a été détectée dans le foie, les reins, la rate, dans les muscles du squelette et dans les glandes (surrénales, hypophyse, thyroïde et salivaires). Pour ce qui est du pourcentage de dose tissulaire accumulée, le foie (avec 2,1 % de la dose de LH-RH et 12,7 % de la dose de buséréline) présentait la plus grande accumulation suivi du rein (1,02 % de la dose de LH-RH et 5,5 % de la dose de buséréline). L'accumulation dans l'hypophyse (cible biologique pour la libération des gonadotrophines) était beaucoup plus grande pour la buséréline (0,035 %) que pour la LH-RH (0,0006 %). Le métabolite de la buséréline (3-9 heptapeptide) ne s'accumule pas dans l'hypophyse, mais se concentre dans le foie et les reins.

Métabolisme

Le métabolisme de la buséréline a été étudié chez le rat et *in vitro* avec de la buséréline marquée à l'iode 125 avec Tyr en 5e position et totalement active biologiquement. Les métabolites ont été identifiés par chromatographie en couche mince (CCM), par chromatographie liquide à haute pression ou par dosage radio-immunologique. L'inactivation radio-immunologique de la buséréline est déterminée par la décomposition du N-terminal, par le clivage de la liaison acide pyroglutamique-histidine. Le métabolisme de la buséréline a été étudié *in vitro* par l'inactivation de buséréline non marquée avec une préparation enzymatique. La buséréline est rapidement inactivée par les enzymes du foie, des reins et du lobe antérieur de l'hypophyse. La principale enzyme de dégradation de la buséréline est la pyroglutamyl-aminopeptidase (PGP), une enzyme que l'on peut isoler du foie et du lobe antérieur de l'hypophyse des mammifères. La buséréline est aussi inactivée par des enzymes de type chymotrypsine comme l'endopeptidase neutre de l'hypophyse.



Dégradation enzymatique d'un agoniste nonapeptidique : la buséréline est inactivée par la dégradation du N-terminal. Les sites de clivage sont indiqués par des flèches. La fraction Tyr^{5}-D-Ser(Bu^{t})^{6} est résistante à la dégradation. Tous les métabolites formés à partir du C-terminal ont une activité biologique négligeable.



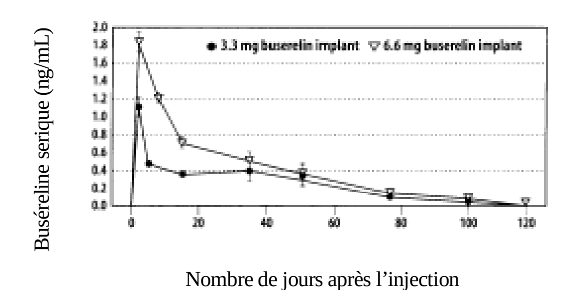
Repérage des métabolites de la buséréline dans des extraits tissulaires. À gauche : fragments de buséréline au C-terminal avec chaîne de longueur décroissante, marqués en Tyr[5] avec de l'iode 125. Au centre : mobilité chromatographique sur plaques de CCM (pourcentage de radioactivité par fraction). À droite : produits de dégradation obtenus par l'action séquentielle de la pyroglutamyl-aminopeptidase et de la chymotrypsine.

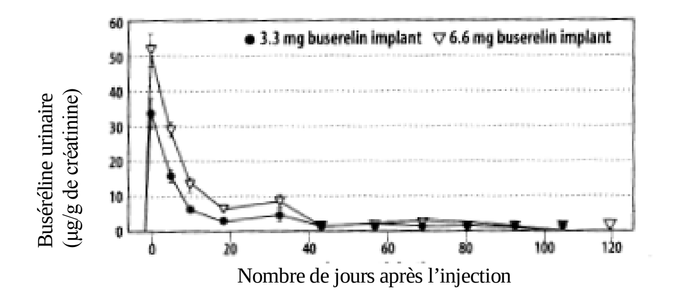
Lors d'une étude visant à vérifier la similitude du métabolisme du médicament entre l'animal et l'humain, on a recherché (par chromatographie liquide à haute pression et dosage radio-immunologique) la présence des métabolites de la buséréline dans l'urine de souris, de rats, de chiens, de singes et d'humains qui avaient reçu de la buséréline dans une solution saline isotonique par voie s.c. ou des implants de buséréline. Les mêmes types de métabolites ont été retrouvés dans l'urine de la souris, du rat, du chien, du singe et de l'humain. Le pentapeptide (5-9) de la buséréline était le principal métabolite chez les 5 espèces. La fraction de buséréline excrétée sous forme inchangée était variable selon les espèces. Elle était nulle chez la souris, alors que la fraction la plus élevée (49,8 % de la dose totale administrée) s'est retrouvée chez le chien. La plus forte dose nécessaire pour obtenir la suppression de la testostérone a été mesurée chez la souris et la plus faible, chez le chien. Chez le singe et chez l'humain, on a retrouvé une proportion importante de buséréline sous forme inchangée (47,7 % et 43,7 % respectivement). La dose nécessaire pour obtenir une suppression de la sécrétion d'œstradiol chez la guenon et chez la femme était similaire (par perfusion et par implant). Chez le rat, la fraction de buséréline excrétée sous forme inchangée a été inférieure (23 %) à celle observée chez le chien, le singe et l'humain, et la dose requise pour obtenir la moitié de la suppression maximale de la sécrétion de testostérone a été plus élevée que chez le chien, le singe et l'humain.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline)

Une étude portant sur l'administration d'une dose unique a été réalisée chez 16 hommes en bonne santé (moyenne d'âge : 29,3 ans; éventail : de 21 à 35 ans). Ces volontaires ont reçu une seule injection d'implant d'acétate de buséréline de 3,3 mg (groupe 1, *n* = 8) ou de 6,6 mg (groupe 2, *n* = 8), et une injection i.m. quotidienne de 19-nortestostéronehexo-oxyphénylpropionate administrée 7 jours avant l'injection de l'implant, puis à intervalles de 3 semaines jusqu'à la 23[e] semaine. Cette étude visait à évaluer le profil pharmacocinétique de l'implant en déterminant les taux de buséréline immunoréactive dans le sérum et dans l'urine (par dosage radio-immunologique) à différents intervalles de temps.

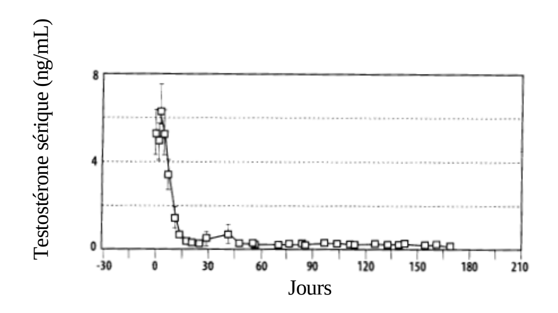


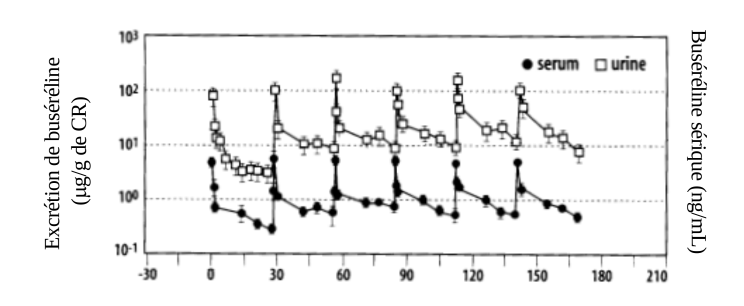


Profil pharmacocinétique obtenu après l'injection unique d'implant contenant 3,3 mg ou 6,6 mg d'acétate de buséréline. Relation linéaire entre la buséréline dans le sérum et dans l'urine et le temps (par dosage radio-immunologique).

L'ASC pour les 2 doses était proportionnelle à la dose. Les durées de persistance de la buséréline à la suite de l'administration des implants de 3,3 mg et de 6,6 mg ont été respectivement de 4,7 ± 0,4 semaines et de 4,1 ± 0,3 semaines. À la fin des 56 jours, 82 et 84 % de la dose avaient été libérés de leur implant respectif de 3,3 mg et de 6,6 mg. Les sujets n'ont signalé aucun effet indésirable. Dans les épreuves de laboratoire, les écarts observés par rapport aux normales ont été mineurs et n'ont pas été liés au médicament étudié.

Dans une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration de doses répétées, 11 patients (moyenne d'âge : 72 ans; éventail : de 55 à 81 ans) atteints d'un cancer de la prostate de stade B (*n* = 4), C (n = 6) ou D2 (*n* = 1) ont reçu des implants d'acétate de buséréline de 3,3 mg toutes les 4 semaines pendant 6 mois afin d'établir la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérabilité des implants.





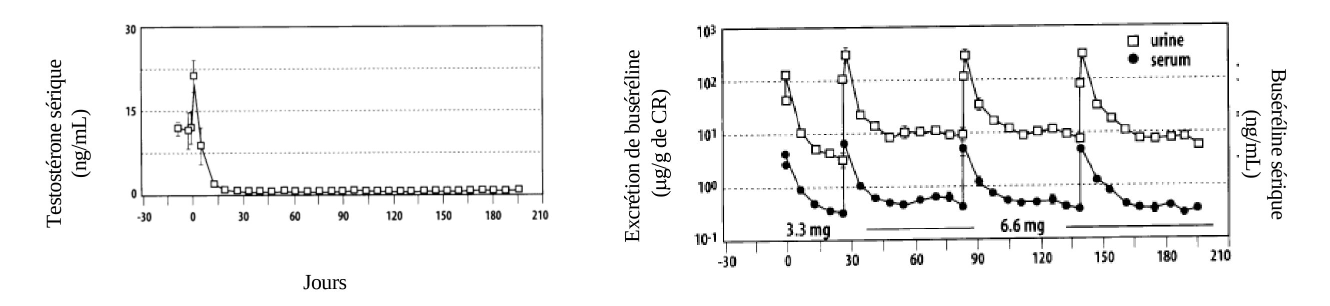
Concentration sérique de testostérone et concentration sérique et excrétion urinaire de buséréline obtenues à la suite de l'administration répétée d'implants de 3,3 mg de buséréline, à intervalles de 4 semaines (par dosage radio-immunologique).

Tous les patients ont atteint des taux sériques de testostérone équivalents à ceux d'une castration chirurgicale (1,0 ng/mL) après 45 jours; ces taux se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude. D'après les critères du *National Prostatic Cancer Project* (NPCP) 3 des 5 patients sur lesquels a porté l'évaluation n'ont pas montré de changement dans le stade de la tumeur, tandis que les 2 autres ont

connu une rémission partielle (l'un d'eux présentait des taux élevés de phosphatases acides prostatiques (PAP). Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Sept patients ont eu des bouffées de chaleur, soit une réaction prévisible à la suite d'une castration hormonale.

On a étudié dans plusieurs études les effets à longue échéance de l'administration répétée d'implants d'acétate de buséréline de 6,6 mg sur la sécrétion de LH et de testostérone. Dans l'une d'entre elles, 28 patients [moyenne d'âge : 73 ans; éventail : de 43 à 85 ans, atteints d'un cancer de la prostate de stade C (*n* = 6) ou D (*n* = 22)] ont reçu un implant de 3,3 mg (23/28 en dose unique; intervalle posologique de 4 semaines), suivi d'un implant de 6,6 mg toutes les 8 semaines (moyenne de 6 implants). Tous les patients ont également reçu de l'acétate de cyprotérone [150 mg/jour (*n* = 9) ou 300 mg/jour (*n* = 9)] ou du flutamide [750 mg/jour (*n* = 10)] comme traitement antiandrogène initial à titre prophylactique contre les poussées; ce traitement commençait 7 jours avant l'administration du premier implant pour se terminer 28 jours après l'injection du premier implant. Tous les patients avaient reçu un anesthésique local (lignocaïne, 2 %) préalablement à l'injection de l'implant.

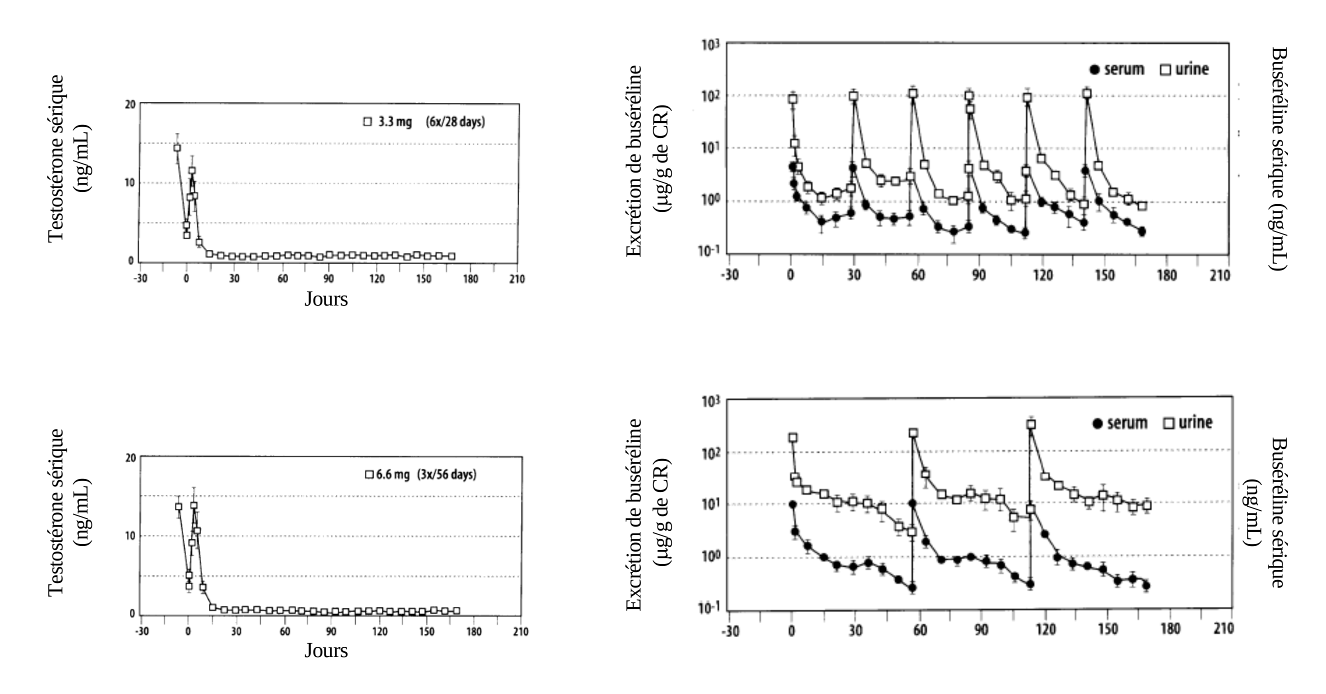
Les concentrations sériques et urinaires de buséréline et les concentrations sériques de testostérone et de LH ont été évaluées (par dosage radio-immunologique) avant l'injection de l'implant et 4 heures plus tard, puis à intervalles hebdomadaires pour la buséréline.



Concentration sérique de testostérone et concentration sérique et excrétion urinaire de buséréline obtenues à la suite de l'administration répétée d'implants de 6,6 mg d'acétate de buséréline, après administration préalable d'un implant de 3,3 mg (par dosage radio-immunologique).

On a pu établir une corrélation entre les taux thérapeutiques de buséréline mesurés dans l'urine et le sérum et la suppression de la sécrétion de testostérone. Au taux minimum (excrétion urinaire de 3,0 et de 6,0 µg de buséréline/g de créatinine respectivement pour les implants de 3,3 mg et de 6,6 mg), la suppression complète de la testostérone a toujours été maintenue. Les données de l'étude n'ont pas permis d'établir la supériorité d'un traitement antiandrogène initial sur un autre. Le produit a été bien toléré localement et les patients ont présenté les symptômes prévisibles de la suppression androgénique. Les épreuves de laboratoire n'ont pas révélé de changements pouvant être attribués à la buséréline.

Dans une deuxième étude, 2 groupes ont été étudiés parallèlement après avoir reçu soit 3,3 mg de buséréline toutes les 4 semaines (groupe 1 : 7 patients atteints d'un cancer de la prostate de stade D1 ou D2; moyenne d'âge : 63 ans; éventail : de 60 à 81 ans), soit 6,6 mg toutes les 8 semaines (groupe 2 : 7 patients atteints d'un cancer de stade D1 ou D2; moyenne d'âge : 67 ans; éventail : de 52 à 81 ans). Tous ces patients avaient reçu préalablement un traitement antiandrogène (acétate de cyprotérone à raison de 150 mg/jour) amorcé 1 semaine avant le traitement (7e jour) et finissant 5 semaines après l'injection du premier implant afin d'éviter les poussées. Un troisième groupe dans cette étude (groupe 3 : 3 patients atteints d'un cancer de stade C ou D; moyenne d'âge : 67 ans; éventail : de 60 à 79 ans) avait reçu une dose de buséréline en solution nasale sans traitement préalable par les antiandrogènes au moment d'amorcer le traitement par les implants. Si le sujet le demandait, il recevait un anesthésique local (lidocaïne, 1 %) avant l'injection de l'implant.



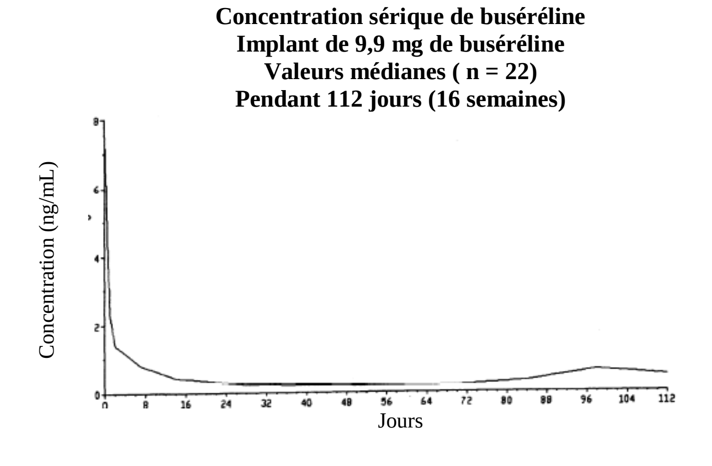
Concentration sérique de testostérone et concentration sérique et excrétion urinaire de buséréline obtenues à la suite de l'administration répétée d'implants de 3,3 mg ou de 6,6 mg d'acétate de buséréline à des patients ayant reçu un traitement antiandrogénique préalable (groupes 1 et 2, respectivement) (dosage radio-immunologique).

On n'a observé aucun effet stimulant de l'implant sur la sécrétion de la LH et de la testostérone chez les patients du groupe 3 et aucun de ces patients n'a montré un taux de testostérone supérieur au taux prévisible après une castration, à aucun moment de l'étude. À la concentration minimale (excrétion urinaire de 6,0 et de 4,4 µg de buséréline/g de créatinine pour la dose de 3,3 mg et de 6,6 mg respectivement), la suppression complète de la testostérone a toujours été maintenue dans les groupes de traitement. Le produit a été bien toléré localement. Les patients ont connu les symptômes prévisibles de la suppression androgénique. Les épreuves de laboratoire n'ont pas révélé

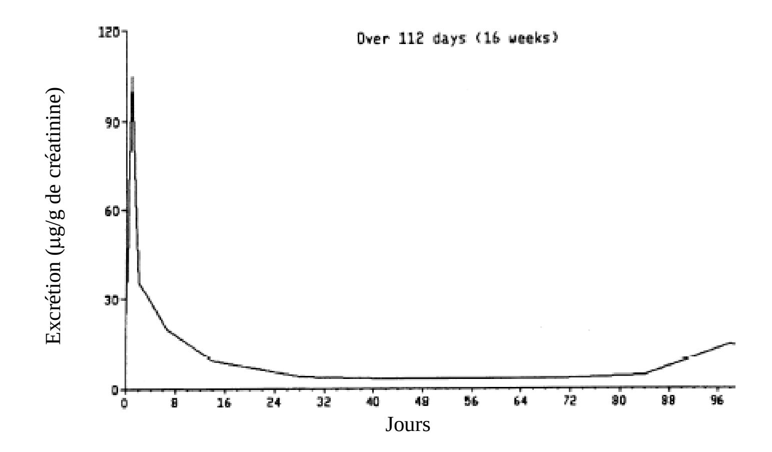
de changements pouvant être attribués à la buséréline. Un patient du groupe 3 a éprouvé une céphalée intense 9 semaines après le début du traitement par les implants qui a persisté pendant environ 1 an, jusqu'à ce que le traitement soit interrompu. On a estimé comme fortement probable le lien de causalité entre la céphalée et le médicament étudié.

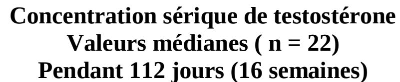
SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d'acétate de buséréline)

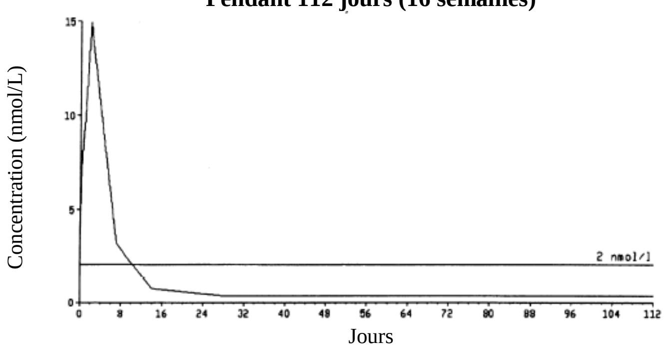
Dans le but d'évaluer le profil pharmacocinétique de SUPREFACT DEPOT 3 mois, on a effectué une étude portant sur l'administration d'une dose unique à des patients (moyenne d'âge de 69,5 ans) atteints d'un cancer de la prostate. Les patients ont reçu une seule injection de SUPREFACT DEPOT 3 mois (acétate de buséréline équivalant à 9,45 mg de base de buséréline) en association avec de l'acétate de cyprotérone; l'administration de ce dernier agent avait été amorcée 1 semaine avant l'injection de l'implant d'acétate de buséréline et s'est poursuivie durant 4 semaines après l'injection. Dans le cas de la buséréline, on a constaté une phase de libération initiale rapide suivie d'une phase de libération de longue durée de plus de 3 mois. Les concentrations sériques maximales ont été atteintes environ 4 heures après l'injection, la concentration maximale moyenne (C_{max}) se chiffrant à 8,11 ng/mL. L'aire sous la courbe de concentration sérique en fonction du temps, calculée au dernier point d'échantillonnage, était de 50 ng•jour/mL. Les concentrations moyennes de buséréline sérique au 112e jour ont été de 0,52 ng/mL. En général, l'excrétion urinaire de buséréline est demeurée au-dessus de la valeur cible de 1 μg/g de créatinine tout au long de l'étude (112 jours) chez tous les patients, ce qui permet d'assurer la suppression de testostérone. Le pourcentage moyen de temps au cours duquel la buséréline est demeurée au-dessus de 1 μg/g de créatinine chez tous les patients s'est chiffré à 96,8 %. On a constaté une hausse initiale des taux de testostérone au cours des 48 premières heures. À la 7e journée toutefois, les taux de testostérone avaient diminué chez tous les patients. La durée moyenne avant d'atteindre les taux équivalents à ceux d'une castration (concentration de testostérone sérique de 0-2 nmol/L) a été de 10 jours. De la 4e semaine à la fin de l'étude, les taux de testostérone se situaient dans l'éventail des taux correspondant à ceux d'une castration.



Excrétion urinaire de buséréline (µg/g de CR)
Implant de 9,9 mg de buséréline
Valeurs médianes (n = 22)
Pendant 112 jours (16 semaines)




Concentration sérique de testostérone
Valeurs médianes (n = 22)
Pendant 112 jours (16 semaines)



Concentration sérique de buséréline, excrétion urinaire de buséréline et concentration sérique de testostérone obtenues après l'administration d'une dose unique de SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d'acétate de buséréline équivalant à 9,45 mg de base de buséréline) à des patients ayant reçu un traitement antiandrogène préalable.

TOXICOLOGIE

Tolérance locale
La tolérance locale à l'injection sous-cutanée de SUPREFACT DEPOT 2 mois a été excellente dans les études portant sur l'administration de doses répétées chez le **singe,** de même que dans l'étude sur le potentiel carcinogène réalisée chez le **rat**. On n'a observé aucune réaction ou irritation cutanées.

Dans le cadre d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique chez le **rat**, on a vérifié la biodégradation et la tolérance locale aux implants. On a examiné au microscope électronique l'état de la capsule tissulaire entourant le point d'injection sur 4 ou 6 animaux sacrifiés jusqu'à 10 semaines après l'injection de l'implant; l'examen a révélé une réaction légère, caractérisée par la présence d'une enveloppe de texture mince fibreuse et de quelques cellules multinucléées. On a observé *in vitro* un gonflement graduel du matériel de l'implant; cette même réaction a été observée chez le rat durant les 8 semaines suivant l'implantation et a été suivie d'une dégradation accélérée. Après 3 à 4 mois, les implants avaient complètement disparu du point d'injection.

Étude de toxicité aiguë
Vingt **souris** et 20 **rats**, 10 de chaque espèce, ont reçu de la buséréline par voie i.v. à une dose respective de 0,5 mg/kg et de 1 mg/kg. On n'a constaté aucune anomalie ni aucun décès.

Étude de toxicité subaiguë et chronique
Dans une étude d'une durée de **4 semaines**, 4 groupes de **rats**, formés de 10 femelles et de 10 mâles n'ayant pas atteint leur maturation sexuelle, ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,05, de 0,1 ou de 0,2 mg/kg/jour. Le gain pondéral a été retardé chez les mâles et accéléré chez les femelles; le poids des testicules a été réduit et on a noté un plus grand nombre de corps jaunes dans les ovaires. L'examen histologique et l'autopsie n'ont révélé aucun effet indésirable de la buséréline sur les paramètres sanguins et urinaires.

Huit groupes de **rats** mâles adultes ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0 ou de 200 ng/jour pendant 4, 6, 8 et **10 semaines**. Des diminutions statistiquement significatives du poids des vésicules séminales (toutes les semaines), de la prostate et du muscle releveur de l'anus (à la 8e et à la 10e semaine) ont été notées, mais aucune diminution significative du poids des testicules n'a été relevée. Une diminution de la capacité de sécrétion testiculaire *in vitro* (pour la testostérone) a été observée toutes les semaines.

Dans une étude d'une durée de **6 mois**, des **rats** répartis en 4 groupes constitués de 25 mâles et de 25 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,05, de 2,5 ou de 125 µg/kg/jour. Après ces 6 mois, 5 animaux dans chaque groupe ont été observés pendant 6 autres semaines alors qu'ils ne recevaient plus de buséréline. Dans le groupe recevant la dose faible, on a constaté une augmentation marquée des corps jaunes dans les ovaires et une diminution du nombre

des follicules matures. Le poids des ovaires avait augmenté. Pendant les 6 semaines qui ont suivi le traitement, le nombre de corps jaunes et de follicules matures est revenu à la normale. La dose moyenne était associée à une prolongation du cycle œstral lors des première, deuxième, quatrième et cinquième semaines. Les ovaires se comportaient comme dans le cas de la dose faible. La dose élevée était associée à une prolongation du cycle œstral pour toutes les périodes d'observation. L'étude histologique des ovaires était similaire à celle associée à la dose faible. À la fin des 26 semaines d'étude, une diminution significative du poids des ovaires et des vésicules séminales a été notée et, à la fin de la période d'observation de 6 semaines, le poids et les caractéristiques histologiques des ovaires et des vésicules séminales étaient revenus à la normale. On n'a constaté aucun effet négatif sur les paramètres sanguins et urinaires ni aucune anomalie histologique à l'autopsie.

À la fin de la période d'administration de 6 mois, aucun changement régulier n'a été observé dans les taux sériques de FSH, de prolactine, de somatotrophine (GH) et de T_3 chez ces rats. Une augmentation des taux sériques de LH a été observée chez les mâles recevant la dose faible et la dose moyenne et, dans ce dernier cas, l'augmentation était statistiquement significative. Aucun changement significatif n'a été observé chez les femelles. Le contenu hypophysaire en LH était significativement réduit chez les mâles pour toutes les doses, mais il est resté inchangé chez les femelles. La FSH hypophysaire n'a révélé aucun changement, quels que soient le sexe et la dose. La LH hypophysaire était diminuée de façon significative pour toutes les doses chez les mâles et inchangée chez les femelles. La FSH, la prolactine, la GH et la TSH hypophysaires étaient inchangées chez les mâles. La PRL, la GH et la TSH hypophysaires étaient diminuées chez les rates ayant reçu la dose la plus élevée (en raison de taux d'œstrogènes réduits). La teneur ovarienne en œstradiol était légèrement diminuée avec la dose élevée et celle de la progestérone était augmentée avec les 2 doses les plus faibles. La teneur en testostérone des testicules était inchangée chez les mâles et concordait avec une spermatogenèse intacte. La teneur surrénalienne en corticostérone n'a pas subi de changement, quels que soient le sexe et la dose.

Dans une étude sur la toxicité nasale de la buséréline d'une durée de **14 jours**, des **chiens** de race Beagle, 2 mâles et 2 femelles, ont reçu une dose de 100 µg par jour ou le solvant seul (eau). La solution était administrée à l'aide d'un nébuliseur dans la narine gauche. À l'autopsie, aucun changement pathologique macroscopique ou microscopique n'a été observé.

Dans une étude de toxicité d'une durée de **30 jours**, des **chiens** de race Beagle répartis en groupes de 2 femelles et de 2 mâles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,05, de 0,1 ou de 0,2 mg/kg par jour. Les mâles de tous les groupes de traitement ont affiché des troubles prononcés de la spermiogenèse et une atrophie de la prostate. L'autopsie n'a révélé aucun changement pathologique sur les plans hématologique, biologique, urinaire et histologique.

Dans une étude de toxicité d'une durée de **6 mois**, des **chiens** de race Beagle répartis en 4 groupes formés de 5 mâles et de 5 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,05, de 2,5 ou de 125 µg/kg/jour. Après 6 mois, 2 animaux par groupe et par sexe ont été observés pendant une période supplémentaire de 8 semaines sans recevoir de buséréline. Un mâle et 2 femelles

appartenant au groupe recevant la faible dose ont présenté une légère atrophie des organes reproducteurs. Après 8 semaines sans buséréline, aucun changement pathologique n'a été observé. Les doses moyenne et élevée ont été associées à une atrophie marquée des organes reproducteurs. La dose élevée a conduit à une atrophie de l'hypophyse et de la thyroïde. Le comportement, l'apparence extérieure, l'hématologie, les paramètres biologiques, l'analyse d'urine et l'autopsie des organes n'ont pas révélé de signes de toxicité.

Après 6 mois de traitement, les chiens mâles ont présenté des taux plasmatiques de LH et de testostérone remarquablement diminués, alors que ceux de la prolactine, de la T_3 et de la T_4 étaient inchangés. Chez les femelles, les taux plasmatiques de LH étaient aussi réduits, alors que ceux de la prolactine étaient inchangés; par ailleurs, les taux de la T_3 et de la T_4 étaient légèrement augmentés avec, respectivement, la dose la plus faible et la dose la plus élevée. Ces changements restent dans les limites de variation fonctionnelle normales. La testostérone plasmatique chez les mâles a été supprimée de façon constante du 1er au 6e mois de traitement et elle est revenue à la normale dans les 6 semaines qui ont suivi ce dernier. Le taux de progestérone plasmatique chez les femelles a indiqué une réduction constante de la fonction lutéale du troisième au sixième mois de traitement, les valeurs revenant à la normale au cours de la période post-thérapeutique. Les cycles œstraux sont peu nombreux chez les chiennes et des phases lutéales de longue durée (6 semaines) ont été observées chez 2 animaux au cours de la période post-thérapeutique et conformément à la physiologie normale. Aucun anticorps contre la buséréline n'a été décelé chez le rat ou chez le chien après 6 mois de traitement.

Le traitement de 10 jeunes (âge médian : 5 mois) **chiens** mâles de race Beagle avec 7 implants de buséréline (dose de 3,3 mg; intervalle posologique de 56 jours) a inhibé la maturation sexuelle durant la période de traitement de **17 mois**; les animaux ont atteint leur puberté 5 mois après l'injection du dernier implant. À ce moment, la sécrétion de testostérone a commencé à s'élever dans le sérum, et 6 à 8 mois après l'injection du dernier implant, on retrouvait des taux sériques de testostérone correspondant à ceux d’un chien adulte. La réactivité hypophysaire-testiculaire à la LH-RH a été observée quand la vitesse de libération de la buséréline est descendue au-dessous de 0,75 µg/jour. Le développement des testicules et la spermatogenèse se sont déroulés normalement jusqu’à maturation sexuelle complète. L'examen histologique pratiqué 2 ans après l'injection du dernier implant a révélé une spermatogenèse normale et un tissu hypophysaire normal sans signe de micro-adénome.

Huit jeunes (moyenne d'âge : 3 ans et 5 mois) **singes** mâles Rhésus ont reçu 8 implants de buséréline et de PLG selon un rapport molaire de 75/25, suivis de 11 implants selon un rapport molaire de 50/50, représentant une dose de 3,3 mg à 4,4 mg de buséréline par implant, à intervalles de 4 semaines, pendant une durée totale de traitement de **18 mois**; le traitement n'a pas eu d'incidence sur la santé des animaux. On n'a pas décelé de lésion morphologique résiduelle des organes pouvant être attribuée au composé, et on n'a pas constaté non plus la présence d'adénomes hypophysaires. Aux points d'implantation, aucun signe d'intolérance locale n'a pu être observé. L'examen histologique du testicule prélevé par hémicastration à la fin de la période de traitement (soit environ 5 semaines après l'injection du dernier implant) a confirmé

l'état de juvénilité des animaux. À la fin de la période de récupération (47 semaines), la prise de poids des animaux et la morphologie de l'autre testicule, de la prostate et des vésicules séminales montraient une maturation sexuelle normale. La spermatogenèse était complète et aucune lésion résiduelle imputable à l'étude n'a pu être observée. Une oligospermie a été observée chez un animal seulement. Par conséquent, l'inhibition de la maturation sexuelle par les implants de buséréline a été parfaitement réversible à la fin de la période de récupération (47 semaines).

Reproduction et tératologie
Dans une étude de fertilité réalisée chez le **rat**, 4 groupes constitués de 30 mâles et de 30 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,2, de 0,5 ou de 1,8 µg/kg/jour pendant 60 jours (mâles) et 14 jours (femelles) avant l'accouplement. L'administration de buséréline était maintenue jusqu'au sacrifice de tous les animaux. L'accouplement avait lieu entre mâles et femelles appartenant à un même groupe posologique. La moitié des femelles ont été sacrifiées le 21e jour de la gestation et les fœtus examinés. Les autres femelles ont mené leur gestation à terme et ont élevé leurs petits pendant 21 jours. Les rejetons survivants (1re génération filiale) ont été élevés jusqu'à maturité sans recevoir de buséréline, puis ont été accouplés. L'étude a pris fin 21 jours après la naissance des portées de la 2e génération filiale. Une réduction de poids des testicules, de la prostate et des vésicules séminales en fonction de la dose a été observée chez tous les groupes avec toutes les doses. Les femelles de tous les groupes ont présenté des anomalies du cycle menstruel. La fertilité diminuait avec l'augmentation des doses. Il n'y a pas eu de gestation chez le groupe recevant la dose élevée, mais la gestation était prolongée ou la naissance inhibée chez les 2 groupes recevant les doses plus faibles. Aucune anomalie fœtale n'a été observée chez les fœtus des femelles sacrifiées après 21 jours de gestation. La majorité des rejetons nés spontanément étaient mort-nés. Seule une portée s'est rendue à maturité sans complications. Les épreuves fonctionnelles et les tentatives d'accouplement n'ont révélé aucune toxicité retardée de l'agent.

Dans une étude de toxicité sur l'embryon réalisée chez la **rate**, 4 groupes formés de 27 animaux ont reçu de la buséréline par voie i.v. à raison de 0, de 0,4, de 4 ou de 40 µg/kg/jour du 1er au 16e jour de gestation. Les femelles ont été sacrifiées le 21e jour de gestation. Chez tous les groupes, le poids des ovaires avait augmenté et un grand nombre de follicules et de corps jaunes ont été trouvés. La gestation était réduite chez les groupes recevant la dose moyenne et la dose élevée et la mortalité fœtale plus importante chez le groupe recevant la dose élevée. Les fœtus ont démontré un léger retard de développement, comme une mauvaise ossification pour toutes les doses et une diminution du poids et de la taille dans les groupes recevant la dose moyenne et la dose élevée. Dans ces derniers groupes, le placenta était agrandi. Les animaux des 3 groupes présentaient une hypertrophie proportionnelle à la dose, du bassinet du rein et dans certains cas, une dilatation des uretères.

Dans une étude de toxicité sur l'embryon réalisée chez la **lapine** 4 groupes de 15 animaux ont reçu de la buséréline par voie i.v. à raison de 0, de 1, de 10 ou de 100 µg/kg/jour du 1er au 19e jour après l'accouplement. Le 29e jour après l'accouplement, les animaux ont été sacrifiés et les fœtus délivrés par césarienne. Une absence de gestation a été notée chez la majorité des femelles recevant la dose moyenne et chez toutes celles recevant la dose élevée. Aucune anomalie attribuable à la buséréline

n'a été relevée chez les fœtus examinés : la viabilité en incubateur 24 heures après la délivrance n'a pas été touchée.

Potentiel carcinogène

Des **rats** Wistar répartis en 4 groupes (100 mâles et 100 femelles dans le groupe témoin, et 50 mâles et 50 femelles dans chaque groupe posologique) ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,2, de 0,6 ou de 1,8 µg/kg dans 1 mL/kg de soluté physiologique tous les jours pendant 24 mois (730 jours consécutifs). Cette période d'administration a été suivie d'une période de récupération de 6 mois sans buséréline. Les mâles recevant la dose moyenne ont connu un certain retard dans le gain de poids qui parfois était significatif sur le plan statistique comparativement aux témoins et aux autres groupes posologiques. Les femelles traitées ont présenté une hausse du gain pondéral significative sur le plan statistique à la troisième semaine de l'étude qui a persisté pendant toute la durée d'administration du médicament. Le taux de mortalité était plus élevé chez les mâles recevant la dose moyenne et la dose faible de buséréline et il était plus bas chez les femelles recevant la dose élevée. Des réductions des taux de testostérone et de progestérone ont été observées chez tous les groupes posologiques pendant toute la période d'administration. Tous les groupes ont montré des changements testiculaires, principalement des atrophies tubulaires et une hyperplasie des cellules de Leydig, qui se sont révélés irréversibles et, jusqu'à un certain point, fonction de la dose. Les femelles ont présenté une atrophie de l'utérus. Aucun signe d'effet carcinogène causé par le produit n'a été relevé.

Une étude portant sur des **rats** Wistar (290 mâles et 290 femelles) recevant des implants de buséréline ou un placebo à intervalles de 56 jours à des doses de 0 (témoin non traités = 100); de 0 (témoins placebo : implants vides de substance médicamenteuse, n = 120); de 0,825 mg (*n* = 20); de 1,65 mg (*n* = 120) ou de 3,3 mg (*n* = 120) d'acétate de buséréline par implant [environ 25, 50 et 100 µg/kg/jour] sur une période maximale de 30 mois (on a sacrifié les premiers animaux après 12 mois) a révélé la présence d'adénomes associés au traitement dans le lobe antérieur de l'hypophyse chez presque tous les mâles et toutes les femelles et dans les groupes des 3 doses de traitement. Ces adénomes hypophysaires sont survenus à une fréquence égale entre les 2 sexes et dans les différents groupes de traitement. Comparativement aux taux d'adénomes spontanés observés dans les 2 groupes témoins, les tumeurs se sont produites plus tôt et ont entraîné en général la mort de l'animal, soit directe, soit par euthanasie. Entre la 35e et la 50e semaine d'étude, le taux de mortalité chez les animaux mâles traités par la buséréline s'est mis à grimper de façon spectaculaire : 58 %, 43 % et 43 % des rats respectivement traités avec les doses de 0,825 mg, de 1,65 mg et de 3,3 mg d'acétate de buséréline en implant sont morts ou ont dû être tués. Au même moment, seulement 7 à 10 % des femelles traitées étaient mortes. Le taux de mortalité chez les femelles n'a pas augmenté de façon marquée avant la 64e semaine de l'étude. Cette différence spécifique du sexe dans le taux de mortalité a persisté pendant toute la durée de l'étude. À la 107e semaine de l'étude, tous les rats traités par la buséréline avaient été éliminés de l'étude alors qu'après le même laps de temps, 75 % des animaux des groupes témoins étaient toujours en vie. On n'a décelé aucun autre type de tumeur liée au traitement. Le mode de formation des adénomes hypophysaires chez le rat est inconnu. On peut considérer cette

observation comme un effet toxique irréversible chez les rats traités par des doses élevées d'acétate de buséréline pendant plus de 6 mois.

Potentiel mutagène
Lors du test d'Ames sur les bactéries (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), la buséréline administrée à raison de doses de 0,8 à 2500 µg/gélose n'a pas exercé d'activité mutagène.

Des souris de souche NMRI réparties en 4 groupes de 5 mâles et de 5 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 2 doses de 0, de 0,5, de 16,0 ou de 500 µg/kg, administrées à un intervalle de 24 heures. Tous les animaux ont été sacrifiés 6 heures après la dernière dose. L'examen des échantillons de moelle osseuse et la numération des érythrocytes polychromatiques/normochromatiques n'ont révélé aucune augmentation des érythrocytes à micronoyau. Ce test n'a pas révélé d'effets mutagènes associés à la buséréline.

ESSAIS CLINIQUES

SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline)

Une étude multicentrique internationale, ouverte et non comparative a été effectuée afin de déterminer l'efficacité clinique et endocrinienne de même que l'innocuité de SUPREFACT DEPOT 2 mois pour le traitement de patients présentant un cancer de la prostate de stade D. Cette étude, réalisée dans 16 pays, a réuni 301 patients n'ayant reçu aucun traitement général préalable. Elle prévoyait l'administration d'un traitement pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 5 ans. Un total de 299 patients ont été admis à l'analyse portant sur l'innocuité et l'efficacité du produit. Tous les patients ont reçu SUPREFACT DEPOT 2 mois à intervalles de 2 mois et tous, sauf 3, ont reçu un traitement antiandrogène concomitant (acétate de cyprotérone à raison de 150 mg/jour). Ce traitement antiandrogène, administré à titre prophylactique, a été amorcé 7 jours avant l'injection du premier implant et s'est poursuivi pendant les 4 semaines suivantes. Lors de leur admission à l'étude, les patients ont été répartis en groupes correspondant au stade de leur maladie selon le système de classification de *l'American Urology Association* : le cancer de la prostate était de stade D2 chez 261 patients, de stade D1 chez 32 patients, de stade C chez 5 patients tandis qu'il était indéterminé chez 1 patient. Le traitement pouvait durer au total jusqu'à 75 mois, avec une durée moyenne de 20 mois. Le tableau suivant donne plus de détails sur la durée du traitement :

Durée du traitement	*Nombre de patients*
De ≤ 2 mois à 6 mois	299
Au moins 1 an	271
Au moins 2 ans	213
Au moins 3 ans	133

Au moins 4 ans	85
5 ans et plus	60

Les données sur l'efficacité et l'innocuité obtenues dans les essais cliniques réalisés sur les implants de buséréline ont été comparées à celles de témoins historiques qui comprenaient des patients n'ayant pas reçu cet agent en implant. Même si les études portant sur les formes non implantables se sont poursuivies sur une période plus longue et que les protocoles d'études différaient, les groupes de traitement étaient très similaires quant à l'affection primaire : 1 522 patients traités par les agents non implantables ont été inclus dans l'analyse d'innocuité; l'analyse d'efficacité a également porté sur 1422 d'entre eux (dont 967 étaient atteints d'un cancer de la prostate au stade D2). Les patients inclus dans l'analyse d'efficacité ont été traités pendant une durée moyenne de 14 mois; 76 % de ces patients ont été traités par voie nasale à raison de 400 µg/300 µg, 3 fois par jour; 20 % ont été traités par voie sous-cutanée à raison de 200 µg par jour et 3 % ont reçu un traitement d'association (voie nasale/voie sous-cutanée).

Efficacité

Réponse objective :

Les tableaux suivants donnent un aperçu des principales analyses d'efficacité réalisées chez les patients traités par SUPREFACT DEPOT 2 mois (implant d'acétate de buséréline de 6,6 mg) et ayant reçu un traitement initial par les antiandrogènes (acétate de cyprotérone à raison de 150 mg/jour) amorcé 7 jours avant l'injection du premier implant et poursuivi ensuite durant 5 semaines :

Analyse de la meilleure réponse objective

Évaluation	**Nombre de patients analysés (*n*)**
Résumé, tous critères confondus (NPCP, EORTC et ECOG)	
stabilisation (ou amélioration)	269 (70,0 %)
progression/progression soupçonnée	16 (5,4 %)
statut manquant	4 (1,3 %)
état non évaluable	10 (3,3 %)
Nombre de patients	299 (100 %)

Le tableau suivant présente le résumé des taux estimés de survie à des points précis dans le temps et démontre une baisse régulière des taux avec le temps.

Analyse de survie (méthode de Kaplan et Meier)

Temps	Taux estimé de survie
3 mois	96 %
6 mois	94 %
12 mois	84 %
24 mois	59 %
36 mois	41 %
48 mois	36 %
60 mois	28 %

Chez les témoins historiques (patients traités par l'acétate de buséréline administrée par injection ou par voie nasale), le temps de survie sans progression de la maladie estimé et le temps de survie cumulé estimé après 1 an de traitement chez les 967 patients atteints d'un cancer de la prostate de stade D2 ont été de 60,7 % et de 77,8 % respectivement.

Réponse subjective : douleur, baisse de la capacité fonctionnelle et troubles de miction
Chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate aux stades D1 et D2 sur lesquels a porté l'analyse d'efficacité, on a noté une régression des symptômes comme la douleur, la baisse de la capacité fonctionnelle et les troubles de miction dans les 4 premiers mois. Les taux médians de phosphatases étaient également revenus à la normale durant le même laps de temps.

Évaluation endocrinienne
Les valeurs médianes de la gonadotrophine ont chuté pour atteindre des niveaux bas au cours des 2 premiers mois. Les taux médians de testostérone sont passés de 12,1 nmol/L à l'admission à 1,2 nmol/L à la 2e semaine, puis à 0,7 nmol/L au 2e mois, pour ensuite demeurer stables pendant le reste des 5 années. Les taux de testostérone équivalant à une castration (≤ 2 nmol/L) ont été atteints dans les 2 premières semaines suivant le début du traitement chez 71 % des patients et dans les 2 mois suivants chez 90 % des patients. Au 4e mois, ce pourcentage s'est élevé à 93 % et est demeuré stable par la suite.

Un phénomène d'échappement (soit des taux de testostérone supérieurs à ceux d'une castration chirurgicale durant le traitement par SUPREFACT DEPOT 2 mois) a été observé à une fréquence de 1,6 % (33/2315) pour l'ensemble des mesures pratiquées dans 14 des 29 centres dans 3 pays. Comparativement, dans les études portant sur les préparations non implantables, ce même phénomène a été observé à une fréquence de 10,6 % (100/939) et de 2,4 % (27/1104) pour l'ensemble des mesures de la testostérone; ces taux se sont retrouvés au-dessus de ceux correspondant à une castration après 6 semaines de traitement.

Innocuité

Tolérance locale : Que l'implant soit administré ou non avec une anesthésie locale, les patients l'ont bien toléré et ont évalué la tolérance comme bonne ou acceptable dans 98,6 % et 1,4 % des cas respectivement de la totalité des implantations évaluées.

Dosage des anticorps anti-buséréline :
Aucune formation d'anticorps à la buséréline ou à la LH-RH naturelle n'a pu être décelée après 12 mois de traitement chez les 82 patients ayant subi ce dosage.

Effets indésirables : L'analyse d'innocuité a porté sur l'ensemble des 299 patients. Des effets indésirables ont été signalés par 79 d'entre eux. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur, une perte de libido, la dépression et l'hypertension (voir Effets indésirables). La plupart de ces effets résultaient de la suppression hormonale.

Épreuves de laboratoire : Des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ont été signalés chez 4 patients. On a établi qu'ils étaient attribuables à la consommation excessive d'alcool chez l'un d'entre eux et à la présence de métastases au foie chez un autre. Chez le troisième patient, on a établi que ce résultat anormal était possiblement lié à un traitement par l'acétate de cyprotérone associé à une insuffisance cardiaque, tandis qu'il aurait été causé par la présence de calculs biliaires chez le dernier patient. Pour ce qui est des autres paramètres biologiques mesurés, aucune anomalie marquée n'a été décelée comme tendance au sein de la population à l'étude.

Un profil d'innocuité similaire a été observé pour les préparations non implantables (solution injectable et solution nasale) et pour les autres agonistes de la LH-RH.

SUPREFACT DEPOT 3 mois (implant d'acétate de buséréline)

Une étude ouverte et non comparative à laquelle ont participé 22 patients a été réalisée afin d'étudier les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que la tolérabilité de l'implant de buséréline de 9,9 mg chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate. Tous les patients ont reçu une dose unique de SUPREFACT DEPOT 3 mois de même qu'un traitement antiandrogène concomitant amorcé 1 semaine avant l'injection de l'implant et se poursuivant durant 4 semaines après l'injection. Les 22 patients recrutés ont terminé l'étude, qui a pris fin 16 semaines après l'injection de l'implant de buséréline.

Efficacité

Volume prostatique :
La tomodensitométrie a permis de constater, à la 16e semaine, une diminution de 13 % (IC de 95 % – 7 % à 19 %) du diamètre antéropostérieur de la prostate comparativement aux valeurs obtenues lors de la pré-sélection. À la même période, une diminution de 18 % (IC de 95 % –-

14 % à 23 %) du diamètre transversal de la prostate a également été observée comparativement aux valeurs obtenues lors de la pré-sélection.

Antigène prostatique spécifique (APS) :

On a constaté que les valeurs de l'APS avaient tendance à diminuer de la semaine 0 à la 16e semaine :

Concentration de l'APS (ng/mL) Moyenne	Éventail	Variation* (%)	[IC de 95 %]
Pré-sélection 104,38 *Semaine 16* 15,18	13,07 – 217,48 LD – 184,94	-89 %	[-100; -55 %]
Semaine 0 (3e visite) 84,92 *Semaine 16* 15,18	9,41 – 215,25 LD – 184,94	-86 %	[-100; -49 %]

* Pourcentage de variation et intervalle de confiance (IC) provenant de l'analyse de variance
LD : limite de détection = 5 ng/mL

Innocuité

Réactions au point d'injection :
Lors de l'administration des implants, 15 patients se sont plaints d'une légère douleur au point d'injection (< 15 % sur l'échelle analogique visuelle); 5 patients ont dit ressentir une douleur modérée (15 % – 30 %) tandis que 2 patients ont éprouvé une vive douleur (40 % – 70 %). Une légère sensibilité locale a également été rapportée par les patients.

Effets indésirables :
Tous les 22 patients ont signalé au moins un effet indésirable à la suite de l'injection de l'implant de buséréline. La moitié d'entre eux se sont plaints de symptômes faisant partie de la catégorie des effets généraux (en particulier l'asthénie), 41 % des patients ont ressenti des effets liés au système nerveux (le plus souvent les bouffées de chaleur) et 41 % ont éprouvé des effets liés au système génito-urinaire (le plus souvent l'impuissance). Il est difficile d'établir le lien causal

entre tous ces effets indésirables et les agents administrés, car l'acétate de buséréline et l'acétate de cyprotérone – l'agent concomitant – ont un mode d'action semblable. Ils présentent donc un profil d'effets indésirables très similaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

BIBLIOGRAPHIE

1. Adenauer H, Hellwich K. Endocrinological Treatment of Advanced Prostatic Cancer with Buserelin (HOE 766), an LH-RH Analogue. Mars 86. Données internes, Hoechst Canada Inc.

2. Alibhai SMH, Gogov S, Allibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: A systematic literature review. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2006;60:201-15.

3. Behre HM, Sandow J, Nieschlag E. Pharmacokinetics of the Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Buserelin after Injection of a Slow-Release Preparation in Normal Men. Arzneimittelforsh Drug Res 1992;42(1):80-84.

4. Bélanger A, Labrie F, Lemay A, Caron S, Raynaud JP. Inhibitory effects of a single intranasal administration of D-SER(TBU)^{6}, des-Gly-NH_2^{10} LH-RH ethylamide, a potent LH-RH agonist, on serum steroid levels in normal adult men. Journal of Steroid Biochemistry 1980; 13:123-126.

5. Bergquist C, Nillius SJ, Bergh T, Skarin G, Wide L. Inhibitory effects on gonadotrophin secretion and gonadal function in men during chronic treatment with a potent stimulatory luteinizing hormone-releasing hormone analogue. Acta Endocrinologica 1979; 91:601-608.

6. Blom JHM, Hirdes WH, Schroder FH, De Jong FH, Kwekkeboom DJ, Van't Veen AJ, Sandow J, Krauss B. Pharmacokinetics and endocrine effects of the LH-RH analogue buserelin after subcutaneous implantation of a slow release preparation in prostatic cancer patients. Urol Res 1989;17:43-46.

7. Borgmann V, Hardt W, Schmidt-Gollwitzer M, Adenauer H, Nagel R. Sustained suppression of testosterone production by the luteinising hormone-releasing hormone agonist busereline in patients with advanced prostate carcinoma. The Lancet 1982; 15 mai:1097-1099.

8. Chen AC, Petrylak DP. Complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Current Urology Reports 2005;6:210-6.

9. Debruyne FMJ, Karthaus HFM, Schröder FH, de Voogt HJ, de Jong FH, Klijn JGM. Results of a Dutch phase II trial with the LH-RH agonist buserelin in patients with metastatic prostatic cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 2, Part A: Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer 1985; 251-270.

10. Faure N, Lemay A. Inhibition of testicular androgen biosynthesis by chronic administration of a potent LH-RH agonist in adult men. Archives of Andrology 1985; 14:95-106.

11. Faure N, Lemay A, Laroche B et coll. Clinical response and safety of LH-RH agonist treatment in prostatic carcinoma. LH-RH and its analogues. Basic and clinical aspects. Compte rendu du colloque international sur la LH-RH et ses analogues 1984; 28-30 juin:312-325.

12. Faure N et coll. Preliminary results on the clinical efficiency and safety of androgen inhibition by an LH-RH agonist alone or combined with an anti-androgen in the treatment of prostatic carcinoma. The Prostate 1983; 4:601.

13. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. BJY International 2000;86:449-452.

14. Heath M, Scanlon MF, Mora B, Snow MH, Gomez-Pan A, Watson MJ, Mulligan F, Hall R. The pituitary-gonadal response to the gonadotropin releasing hormone analogue D-Ser(TBU)^6-des-Gly^{10}-LH-RH-ethylamide in normal men. Clin Endocrinol 1979; 10:297-303.

15. Kwekkeboom DH, Lamberts SWJ, Blom JHM, Schroeder FH, De Jong FH. Prolonged treatment with the GnRH analogue buserelin does not affect alpha- subunit production by the pituitary gonatotroph. Clin Endocrinol 1990;32:443-451.

16. Lawrence JR, McEwen J, Pidgen AW, Robinson JD. Dose-response characteristics of D-Ser(TBU)^6-des-Gly^{10}-LH-RH-ethylamide (HOE 766 - Buserelin) following intranasal administration in five healthy male volunteers. Brit Pharmacol Soc 1981; 16-18 septembre.

17. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk : A science Advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association endorsed by the American Society for Radiation Oncology. Circulation 2010;121:833-40.

18. Martindale, section sur la gonadoréline, sous-section sur les effets indésirables.

19. Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman H, Resnick M. Skeletal Fracture Associated with Androgen Suppression Induced Osteoporosis: The Clinical Incidence and Risk Factors for Patients with Prostate Cancer. J Urol 2001;166(5):1724-1728.

20. An Open-Label Noncomparative Study of Buserelin in the Treatment of Patients with Stage C or Stage D Carcinoma of the Prostate and a Comparison with Historical Controls for Stage D_2 (NPCP Protocols 500 and 1300). Septembre 1986. Données internes, Hoechst Canada Inc.

21. Presant CA, Soloway MS, Klioze SS et coll. Buserelin as primary therapy in advanced prostatic carcinoma. Cancer 1985; 56:2416-2419.

22. Signalement périodique des effets indésirables associés à la buséréline pour la période comprise entre le 16-02-1996 et le 15-07-1996.

23. Reznik Y, Chapon F, Lahlou N, Mahoudeau J. Pituitary apoplexy of a gonadotroph adenoma following gonadotrophin releasing hormone agonist therapy for prostatic cancer. J of Endocrinol. Invest. 1997;20:566-568.

24. Sandow J, Jerabek-Sandow G, Krauss B, Schmidt-Gollwitzer M. Pharmacokinetics and metabolism of LH-RH agonists, clinical aspects. LH-RH and its analogues. Basic and clinical aspects. Compte rendu du colloque international sur la LH-RH et ses analogues 1984; 28-30 juin:123-137.

25. Sandow J, Petri W. Intranasal administration of peptides. Biological activity and therapeutic efficacy. Transnasal Systemic Medications 1985; 183-199.

26. Sandow J, von Rechenberg W, Jerzabek G, Engelbart K, Kuhl H, Fraser H. Hypothalamic-pituitary-testicular function in rats after supraphysiological doses of a highly active LH-RH analogue (buserelin). Acta Endocrinologica 1980; 94:489-497.

27. Sandow J, von Rechenberg W, Jerzabek G, Stoll W. Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone-releasing hormone. Fertility and Sterility 1978; 30(2):205-209.

28. Sandow J, von Rechenberg W, König W, Hahn M, Jerzabek G, Fraser H. Physiological studies with active analogues of LH-RH. Compte rendu du 2e colloque européen sur les hormones hypothalamiques 1978; Weinheim, Allemagne.

29. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14:247-54.

30. Stoch SA, Parker RA, Chen L, Bubley G, Ko YJ, Vincelette A, Greenspan SL. Bone Loss in Men with Prostate Cancer Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists. J of Clin Endocrinol & Metabolism 2001; 86(6):2787-2791.

31. Waxman J, Williams G, Sandow J, Hewitt G, Abel P, Farah N, Fleming J, Cox J, O'Donoghue EPN, Sikora K. The clinical and endocrine assessment of three different antiandrogen regimens combined with a very long-acting gonadotropin-releasing hormone analog. Am J Clin Oncol 1988;II(suppl.2):S152-S155.

32. Waxman JH, Hendry WF, Whitfield HN, Oliver RTD. A long term follow-up of patients with advanced prostatic cancer treated with buserelin. EORTC Genitourinary Group Monograph 2, Part A: Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer, 1985; 271-277.

33. Wenderoth UK, Happ J, Krause U, Adenauer H, Jacobi GH. Endocrine studies with a gonadotropin-releasing hormone analogue to achieve withdrawal of testosterone in prostate carcinoma patients. Eur Urol 1982; 8:343-347.

34. Wenderoth UK, Jacobi GH. Three years of experience with the GNRH-analogue busereline in 100 patients with advanced prostatic cancer. LH-RH and its analogues. Basic and clinical aspects. Compte rendu du colloque international sur la LH-RH et ses analogues, 1984; 28-30 juin:349-358.

35. Wibaux F, Cortet C, Assaker R, Soto-Ares G, Merlen E, Dewailly D. Effects of a GnRH Agonist injection on a gonoadotrope adenoma: A study of three cases. Congrès de la Société française d'endocrinologie 2002;63(4):1-2.